



Bescheinigung

JC678 U.S. PTO
09/526348
03/16/00

Die Hoechst Schering AgrEvo GmbH in Berlin/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Bicyclische Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Herbizide und pharmazeutische Mittel"

am 20. März 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 H, C 07 D und A 01 N der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 10. November 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 12 636.4

Teiler

Beschreibung

- 5 Bicyclische Heterocyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Herbizide und pharmazeutische Mittel

Die Erfindung betrifft Wirkstoffe für den Einsatz in Landwirtschaft, Gartenbau und/oder Pharma, z. B. als Wirkstoffe für den Pflanzenschutz oder als Arzneimittel für die Anwendung an Mensch oder Tier. Vorzugsweise betrifft die Erfindung chemische Wirkstoffe für Pflanzenschutzmittel wie Herbizide oder Pflanzenwachstumsregulatoren, beispielsweise Herbizide zur selektiven Bekämpfung von Schädipflanzen in Nutzpflanzenkulturen oder Herbizide für den nichtselektiven Einsatz zur Bekämpfung von unerwünschtem Pflanzenwuchs. Außerdem betrifft die Erfindung vorzugsweise auch Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, die durch Beeinflussung oder Inhibierung des Enzyms Adenosinmonophosphatdeaminase behandelt werden können.

- 0 Adenosinmonophosphatdeaminase (AMPDA) ist ein Enzym, das in Zellen die Deaminierung von Adenosinmonophosphat (AMP) zu Inosinmonophosphat (IMP) katalysiert. Die Bedeutung dieses Enzyms, vor allem für den Stoffwechsel höherer biologischer Organismen ist die Grundlage dafür, daß mit der Beeinflussung der Enzymaktivität, z. B. durch Inhibitoren, eine biologische Wirkung sowohl in Pflanzen als auch bei Mensch und Tier entfaltet werden kann. Unterschiede in der Struktur der AMPDA-Enzyme und im biologischen Umfeld von Pflanzen und Tieren können jedoch, prinzipiell unterschiedliche Enzymaktivitäten einerseits und unterschiedliche Effekte beim Einsatz derselben Enzyminhibitoren in verschiedenen Organismen ergeben.

- 0 Einige Inhibitoren des Enzyms AMPDA sind bereits bekannt. WO-A-96/1326 (US-A-5.786.165) beschreibt Hemmstoffe des Enzyms AMPDA in Pflanzen. Die

Hemmstoffe können als Herbizide angewendet werden.

Aus WO-A-94/18200 (US A-5.731.432) sind Hemmstoffe von AMPDA und deren vielfältige pharmazeutische Anwendungen beschrieben, z. B. als Mittel gegen Krankheiten, die durch Sauerstoffmangel im Gewebe mit verursacht werden, beispielsweise Herz-Kreislaufkrankungen, Entzündungen, Arthritis

Die bekannten Wirkstoffe vom Typ der AMPDA-Inhibitoren weisen jedoch teilweise Nachteile auf, sei es unzureichende Wirkung, unzureichende Stabilität, schlechte Herstellbarkeit, unerwünschte Nebenwirkungen oder mangelnde Abbaubarkeit in biologischen Systemen. Es bestand deshalb ein Bedarf nach alternativen Wirkstoffen, die als AMPDA-Inhibitoren eingesetzt werden können. Vorzugsweise sollen die Verbindungen als Herbizide oder Pflanzenwachstumsregulatoren eingesetzt werden können.

- 15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), deren Tautomeren, deren Salzen und deren Wasseradditionsprodukten,



- 20 wobei in Formel (I)

A ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R bedeutet, wobei R weiter unten definiert ist,

D ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom bedeutet,

E a) im Fall, daß D ein Stickstoffatom ist, ein Stickstoffatom oder eine

Gruppe der Formel C-R^o bedeutet, wobei R^o weiter unten definiert ist, oder b) im Fall, daß D ein Kohlenstoffatom ist, eine Gruppe der Formel N-R^o, -O-, -S-, -SO- oder -SO₂- bedeutet.

die Reihe von Punkten (•••••) von D über ein benachbartes Ring-C-Atom bis E eine Doppelbindung zwischen dem Ring-C-Atom und E, wenn D ein

Stickstoffatom ist (Fall a), oder

eine Doppelbindung zwischen dem Ring-C-Atom und D, wenn D ein Kohlenstoffatom ist (Fall b), bedeutet,

R, R⁰ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, Amino, Hydroxy,

Mercapto, Cyano Halogen, Azido, Nitro, SF₆, Aminosulfonyl, Acyl,

Arylamino, Aryloxy, Acylthio, Mono(C₁-C₄)alkylamino,

Mono(C₃-C₉)cycloalkylamino, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)alkylthio,

(C₂-C₄)alkenylthio, (C₂-C₄)alkinylthio, (C₃-C₉)cycloalkylthio,

(C₂-C₉)cycloalkenylthio, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl,

(C₁-C₄)alkoxy, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkinyl, (C₃-C₉)cycloalkoxy,

(C₂-C₉)cycloalkenyl, (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkinyl,

(C₃-C₉)cycloalkyl, (C₂-C₉)cycloalkenyl, (C₁-C₄)alkylaminosulfonyl oder

Di[(C₁-C₄)alkyl]aminosulfonyl, wobei jeder der letztgenannten 23 Reste

unsubstituiert oder im Kohlenwasserstoffteil durch einen oder mehrere Reste

aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Formyl, Carboxy, Cyano,

Thiocyanato, (C₁-C₄)alkoxy, (C₃-C₉)cycloalkoxy, (C₁-C₄)haloalkoxy

(C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)haloalkylthio, Mono(C₁-C₄)alkylamino,

Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₃-C₉)cycloalkyl, (C₃-C₉)cycloalkyl-amino,

[(C₁-C₄)alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)alkoxy]carbonyl, Aminocarbonyl,

Mono(C₁-C₄)alkylamino-carbonyl und Di(C₁-C₄)alkylamino-carbonyl

substituiert ist, bedeutet,

G eine divalente geradkettige gesättigte oder ungesättigte

Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 24 C-Atomen, vorzugsweise 1 bis 12 C-

Atomen, besonders 1 bis 8 C-Atomen, ganz besonders 4 bis 6 C-Atomen, in

der Kette bedeutet, in der ein oder mehrere Kettenglieder jeweils unabhängig

voneinander durch O, S, NH oder (C₁-C₄)alkyl-N ausgetauscht sein können

oder, im ungesättigten Fall, eine oder mehrere CH-Gruppen jeweils durch ein

Stickstoffatom ausgetauscht sein können,

wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist oder

(a) durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der

Gruppe Halogen, Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der

Formel R¹, Reste der Formel R²R³C= und Reste der Formel L*

substituiert ist, wobei R¹, R², R³ und L* weiter unten definiert sind,

(b) zwei oder vier Substituenten trägt, von denen jeweils zwei zusammen

mit dem sie verbindenden Brückenteil einen carbocyclischen oder

heterocyclischen Ring mit 3 bis 7 Ringatomen bilden, wobei im Fall

eines Heterocyclus die Heteroatome, vorzugsweise 1, 2 oder 3

Heteroatome, aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und wobei

der jeweilige Ring noch an kondensierte Ringe aufweisen kann und im

übrigen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere gleiche oder

verschiedene Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, von Wasserstoff

verschiedene Reste der Formel R¹, Reste der Formel L* und

substituiert ist, wobei R¹ und L* weiter unten definiert sind

(c) über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der

Gruppe N, O und S mit L cyclisch verbunden ist,

(d) zwei oder mehrere Substituenten aus den vorstehenden Gruppen (a)

bis (c) gemeinsam aufweist,

und G vorzugsweise inklusive der in Formel (I) nicht durch Symbole

angezeigten Substituenten 1 bis 30 C-Atome, insbesondere 1 bis 20 C-

Atome, ganz besonders 1 bis 12 C-Atome enthält,

20 L, L* unabhängig voneinander jeweils OR⁴, SR⁴, CN, Tetrazolo,

C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷), -Z¹, -O-Z², -S-Z² oder -NH-Z², wobei R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z¹ und

Z² weiter unten definiert ist und wobei L über eine zweite direkte Bindung

oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit der Brücke L

cyclisch verbunden sein kann,

25 Z¹, Z² unabhängig voneinander jeweils den Rest einer anorganischen oder

organischen Säure Z¹-OH bzw. Z²-OH, wobei der Rest

formal durch Abtrennen der Hydroxygruppe an der Säurefunktion entsteht,

R¹ bis R⁷ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, (C₁-C₉)alkyl,

(C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkinyl, (C₃-C₉)cycloalkyl, (C₃-C₉)cycloalkenyl, Aryl

oder Heterocycl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder

durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto,

Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF₆, Aminosulfonyl, Acyl, Acylamino, Acyloxy, Acylthio, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Mono(C₁-C₄)alkylamino,

Mono(C₃-C₉)cycloalkylcarbonyl, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)Alkylthio,

(C₂-C₄)Alkylthio, (C₂-C₄)Alkylthio, (C₂-C₄)Alkylthio,

(C₅-C₉)Cycloalkenylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl,

(C₁-C₄)Alkoxy, (C₂-C₄)Alkenyloxy, (C₂-C₄)Alkenyloxy, (C₃-C₉)Cycloalkoxy,

(C₅-C₉)Cycloalkenyloxy, (C₃-C₉)Cycloalkyl, (C₅-C₉)Cycloalkenyl, Aryl,

substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle

cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkyl,

(C₁-C₄)Halcalkyl, (C₂-C₄)Halcalkenyl, (C₂-C₄)Halcalkenyl, (C₁-C₄)Hydroxyalkyl

und (C₁-C₄)Alkoxy(C₁-C₄)alkyl substituiert ist, bedeuten,

wobei Heterocycl ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder

heteroaromatischer Ring mit vorzugsweise 3 bis 9 Ringatomen und 1 bis 3

Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und

wobei Heteroaryl vorzugsweise ein heteroaromatischer Ring mit

vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe

N, O und S ist und

wobei die Substituenten für substituiertes Aryl oder substituiertes Heteroaryl

vorzugsweise ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro, (C₁-C₄)Alkyl,

(C₁-C₄)Halcalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio sind,

oder

R², R³ zusammen mit dem C-Atom der Gruppe R²R³C= einen nicht

aromatischen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring mit 3

bis 9 Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O und S

bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der

Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl,

(C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist,

bedeuten oder

R⁵, R⁶ zusammen mit dem C-Atom und den benachbarten

Sauerstoffatomen der Gruppe C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷) einen gesättigten oder

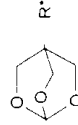
ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 4 bis 9

Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Halcalkyl,

(C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist, oder

die Gruppe C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷) zusammen einen bicyclischen Rest der

Formel



worin

R* (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy

(C₁-C₄)Alkylthio und Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder

mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl,

(C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio

substituiert ist,

bedeuten,

15 zwecks direkter oder indirekter Hemmung des Enzyms

Adenosinmonophosphatdeaminase (AMPDA) oder Adenosindeaminase (ADA)

vorzugsweise unter physiologischen Bedingungen oder analogen wäßrigen

Bedingungen, insbesondere als Herbizide im Pflanzenschutz oder zur Herstellung

von pharmazeutischen Mitteln zur Behandlung von Krankheiten, welche durch

20 Inhibierung des Enzyms AMPDA oder ADA behandelt werden können

Gegenstand der Erfindung sind auch alle neuen Verbindungen der Formel (I) und deren Salze. Teilstrukturen der Verbindungen (I) stimmen mit denen der Naturstoffe

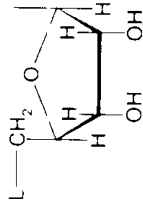
Formycin A (7-Amino-3-(β-D-ribofuranosyl)-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin) und Formycin

25 B (7-Oxo-3-(β-D-ribofuranosyl)-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin) überein. Bekannt ist bereits

das Deaminoformycin, d. h. die Verbindung der Formel (I), worin A = CH, D = C,

E = NH und G-L = β-D-Ribofuranosyl bedeuten, speziell ist dabei G-L ein Rest der

Formel (GL1) mit L = Hydroxy.

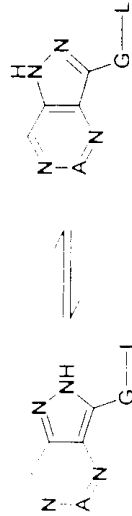


(GL1)

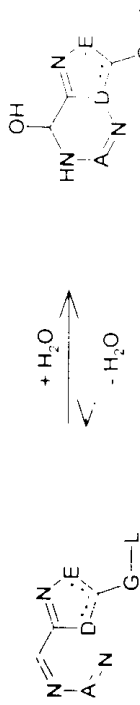
G. H. Milne, L. B. Townsend, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1972, 2677, beschreiben die Herstellung von Deaminoformycin aus 7-Chlor-3-(β -D-ribofuranosyl)-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin.

- Aus S. Watanabe et al., J. Antibiotic. Ser. A, 19 (1966) 93 sind Derivate des Formycins bekannt, unter anderem auch Deaminoformycin, für die eine fungizide Wirkung gegen *Xanthomonas oryzae* angegeben wird. Die genannten Druckschriften beschreiben weder eine Inhibierung des Enzyms AMPDA oder ADA durch Einwirkung eines der Formyzinderivate, noch lehren sie deren Anwendung als Herbizide oder für pharmazeutische Zwecke.

- Viele der Verbindungen (I) treten in tautomeren Formen auf, d. h. chemischen Verbindungen, die durch Umlagerung, vorzugsweise durch Prototropie (= Wasserstoffverschiebung) in Verbindung mit einer Verlagerung von Doppelbindungen, entstehen und meist miteinander im Gleichgewicht stehen. Besonders zu beachten sind tautomere Formen, die sich aus Verbindungen mit D = C-Atom und E = NH ergeben, wobei das Wasserstoffatom an das andere Stickstoffatom im Fünfring verlagert wird



- Die Verbindungen (I) reagieren unter sauren bis neutralen wäßrigen Bedingungen leicht unter Addition von Wasser zu Verbindungen der Formel (I').



(I)

(I')

Die Wasseradditionsprodukte (I') sind ebenfalls Gegenstand der Erfindung

- 5 Die Verbindungen der Formel (I) können durch Anlagerung einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure, wie beispielsweise HCl, HBr, H_2SO_4 , oder HNO_3 , aber auch Oxalsäure oder Sulfonsäuren an eine basische Gruppe, wie z. B. Amino oder Alkylamino, Salze bilden. Geeignete Substituenten, die in deprotonierter Form, wie z. B. Sulfonsäuren oder Carbonsäuren, vorliegen, können innere Salze mit ihrerseits protonierbaren Gruppen, wie Aminogruppen bilden. Salze können ebenfalls dadurch gebildet werden, daß bei geeigneten Substituenten, wie z. B. Sulfonsäuren oder Carbonsäuren, der Wasserstoff durch ein für die Landwirtschaft geeignetes Kation ersetzt wird. Diese Salze sind beispielsweise Metallsalze, insbesondere Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze, insbesondere Natrium- und Kaliumsalze, oder auch Ammoniumsalze, Salze mit organischen Aminen oder quaternäre Ammoniumsalze.
- 15 Die Verbindungen kommen in der Regel auch in mehreren Stereoisomeren vor. Solche Verbindungen der Formel (I) enthalten ein oder mehrere asymmetrische C-Atome oder auch Doppelbindungen, die in der allgemeinen Formel (I) nicht gesondert angegeben sind. Die durch ihre spezifische Raumform definierten möglichen Stereoisomeren, wie Enantiomere, Diastereomere, Z- und E-Isomere sind alle von der Formel (I) umfaßt. Besondere Bedeutung im Rahmen der Erfindung haben die Reste der Formel G-L, soweit sie natürliche Zucker umfassen. Von besonderem Interesse sind die Reste mit den natürlichen Zuckern und Resten mit der Stereochemie, die den natürlichen Zuckern entspricht.
- 25

In Formel (I) und allen nachfolgenden Formeln können die Reste Alkyl, Alkoxy, Haloalkyl, Haloalkoxy, Alkylamino und Alkylthio sowie die entsprechenden

- 5 oder verzweigt sein. Wenn nicht speziell angegeben, sind bei diesen Resten die niederen Kohlenstoffgerüste, z.B. mit 1 bis 6 C-Atomen, insbesondere 1 bis 4 C-Atomen, bzw. bei ungesättigten Gruppen mit 2 bis 6 C-Atomen, insbesondere 2 bis 4 C-Atomen, bevorzugt. Alkylreste, auch in den zusammengesetzten Bedeutungen wie Alkoxy, Haloalkyl usw., bedeuten z.B. Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, t- oder 2-Butyl, Pentyle, Hexyle, wie n-Hexyl, i-Hexyl und 1,3-Dimethylbutyl, Heptyle, wie n-Heptyl, 1-Methylhexyl und 1,4-Dimethylpentyl, Alkenyl- und Alkylreste haben die Bedeutung der den Alkylresten entsprechenden möglichen ungesättigten Reste, wobei mindestens eine Doppelbindung bzw. Dreifachbindung, vorzugsweise eine Doppelbindung bzw. Dreifachbindung enthalten ist. Alkenyl bedeutet z.B. Allyl, 1-Methylprop-2-en-1-yl, 2-Methylprop-2-en-1-yl, But-2-en-1-yl, But-3-en-1-yl, 1-Methylbut-3-en-1-yl und 1-Methylbut-2-en-1-yl. Alkyl bedeutet z.B. Propargyl, But-2-in-1-yl, But-3-in-1-yl, 1-Methylbut-3-in-1-yl

- Cycloalkyl bedeutet ein carbocyclisches, gesättigtes Ringsystem mit vorzugsweise 3-8 C-Atomen, vorzugsweise 3 bis 6 C-Atomen, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Im Falle von substituiertem Cycloalkyl werden cyclische Systeme mit Substituenten umfaßt, wobei die Substituenten mit einer Doppelbindung am Cycloalkylrest, z.B. eine Alkylidengruppe wie Methyliden, gebunden sind. Im Falle von substituiertem Cycloalkyl werden auch mehrcyclische aliphatische Systeme umfaßt, wie beispielsweise Bicyclo[1.1.0]butan-1-yl, Bicyclo[1.1.0]butan-2-yl, Bicyclo[2.1.0]pentan-1-yl, Bicyclo[2.1.0]pentan-2-yl, Bicyclo[2.1.0]pentan-5-yl, Adamantan-1-yl und Adamantan-2-yl. Cycloalkenyl bedeutet ein carbocyclisches, nicht aromatisches, partiell ungesättigtes Ringsystem mit vorzugsweise 4-8 C-Atomen, insbesondere 5 bis 7 C-Atomen, z.B. 1-Cyclobutenyl, 2-Cyclobutenyl, 1-Cyclopentenyl, 2-Cyclopentenyl, 3-Cyclopentenyl, oder 1-Cyclohexenyl, 2-Cyclohexenyl, 3-Cyclohexenyl, 1,3-

Cyclohexadienyl oder 1,4-Cyclohexadienyl. Im Falle von substituiertem Cycloalkenyl gelten die Erläuterungen für substituiertes Cycloalkyl entsprechend

- Halogen bedeutet beispielsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Haloalkyl-, -alkenyl und -alkinyl bedeuten durch Halogen, vorzugsweise durch Fluor, Chlor und/oder Brom, insbesondere durch Fluor oder Chlor, teilweise oder vollständig substituiertes Alkyl, Alkenyl bzw. Alkinyl, z.B. Monohaloalkyl (= Monohalogenalkyl), Perhaloalkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3CF_2 , CH_2FCHCl , CCl_3 , CHCl_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. Haloalkoxy ist z.B. OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{O}$, OCH_2CF_3 und $\text{OC}_2\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, entsprechendes gilt für Haloalkenyl und andere durch Halogen substituierte Reste

Alkyl bedeutet ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indenyl, Indanyl, Pentalenyl, Fluorenyl und ähnliches, vorzugsweise Phenyl

Ein heterocyclischer Rest oder Ring (Heterocycl) kann gesättigt, ungesättigt oder heteroaromatisch sein, wenn nicht anders definiert, enthält er vorzugsweise ein oder mehrere, insbesondere 1, 2 oder 3 Heteroatome im heterocyclischen Ring

- vorzugsweise aus der Gruppe N, O, und S, vorzugsweise ist er ein aliphatischer Heterocyclrest mit 3 bis 7 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Rest mit 5 oder 6 Ringatomen. Der heterocyclische Rest kann z.B. ein heteroaromatischer Rest oder Ring (Heteroaryl) sein, wie z.B. ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, in dem mindestens 1 Ring ein oder mehrere Heteroatome enthält. Vorzugsweise ist er ein heteroaromatischer Ring mit einem Heteroatom aus der Gruppe N, O und S, beispielsweise Pyridyl, Pyrrolyl, Thienyl oder Furyl; weiterhin bevorzugt ist er ein entsprechender heteroaromatischer Ring mit 2 oder 3 Heteroatomen, z.B. Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl. Weiterhin bevorzugt ist er ein partiell oder vollständig hydrierter heterocyclischer Rest mit einem Heteroatom aus der Gruppe N, O und S, beispielsweise Oxiranyl, Oxetanyl, Oxolanyl (= Tetrahydrofuryl), Oxanyl, Pyrrolidyl oder Piperidyl.

Weiterhin bevorzugt ist er ein partiell oder vollständig hydrierter heterocyclischer Rest mit 2 Heteroatom aus der Gruppe N, O und S, beispielsweise Piperazinyl, Diazolanyl, Oxazolanyl, Isoxazolanyl, Isoxazolidinyl und Morpholinyl

5 Als Substituenten für einen substituierten heterocyclischen Rest kommen die weiteren genannten Substituenten in Frage, zusätzlich auch Oxo. Die Oxo-Gruppe kann auch an den Heteroringatomen, die in verschiedenen Oxidationsstufen existieren können, z. B. bei N und S, auftreten.

0 Substituierte Reste, wie ein substituiertes Alkyl-, Alkenyl-, Aryl-, Phenyl-, Benzyl-, Heterocyclyl- und speziell Heteroarylrest, bedeuten beispielsweise einen vom unsubstituierten Grundkörper abgeleiteten substituierten Rest, wobei die Substituenten beispielsweise einen oder mehrere, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Reste aus der Gruppe Halogen, Alkoxy, Haloalkoxy, Alkylthio, Hydroxy, Amino, Nitro, Carboxy, Cyano, Azido, Alkoxy-carbonyl, Alkyl-carbonyl, Formyl, Carbamoyl, Mono- und Dialkylaminocarboxyl, substituiertes Amino, wie Acylamino, Mono- und Dialkylamino, und Alkylsulfinyl, Haloalkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Haloalkylsulfonyl und, im Falle cyclischer Reste, auch Alkyl und Haloalkyl bedeuten; im Begriff "substituierte Reste" wie substituiertes Alkyl etc. sind als Substituenten zusätzlich

0 zu den genannten gesättigten kohlenwasserstoffhaltigen Resten entsprechende ungesättigte aliphatische und aromatische Reste, wie gegebenenfalls substituiertes Alkenyl, Alkynyl, Alkenyloxy, Alkynyloxy, Phenyl, Phenoxy etc. eingeschlossen. Im Falle von substituierten cyclischen Resten mit aliphatischen Anteilen im Ring werden auch cyclische Systeme mit solchen Substituenten umfaßt, die mit einer Doppelbindung am Ring gebunden sind, z. B. mit einer Alkylidengruppe wie Methyliden oder Ethyliden substituiert sind.

Bei Resten mit C-Atomen sind solche mit 1 bis 4 C-Atomen, insbesondere 1 oder 2 C-Atomen, bevorzugt. Bevorzugt sind in der Regel Substituenten aus der Gruppe Halogen, z. B. Fluor und Chlor, (C₁-C₄)Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₁-C₄)Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, Nitro und Cyano. Besonders bevorzugt

sind dabei die Substituenten Methyl, Methoxy und Chlor

Mono- oder disubstituiertes Amino bedeutet einen chemisch stabilen Rest aus der Gruppe der substituierten Aminoester, welche beispielsweise durch einen bzw. zwei gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Alkyl, Alkoxy, Acyl und Aryl N-substituiert sind, vorzugsweise Monocalkylamino, Dialkylamino, Acylamino, Arylamino, N-Alkyl-N-arylamino sowie N-Heterocyclen, dabei sind Alkylreste mit 1 bis 4 C-Atomen bevorzugt. Aryl ist dabei vorzugsweise Phenyl oder substituiertes Phenyl; für Acyl gilt dabei die weiter unten genannte Definition, vorzugsweise

10 (C₁-C₄)Alkanoyl. Entsprechendes gilt für substituiertes Hydroxylamino oder Hydrazino

Gegebenenfalls substituiertes Phenyl ist vorzugsweise Phenyl, das unsubstituiert oder ein- oder mehrfach, vorzugsweise bis zu dreifach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und Nitro substituiert ist, z. B. o-, m- und p-Tolyl, Dimethylphenyle, 2-, 3- und 4-Chlorphenyl, 2-, 3- und 4-Trifluor- und -Trichlorphenyl, 2,4-, 3,5-, 2,5- und 2,3-Dichlorphenyl, o-, m- und p-Methoxyphenyl

20 Der Rest Z¹ oder Z² einer anorganischen oder organischen Säure, der formal durch Abtrennen einer Hydroxygruppe an der Säurefunktion entsteht, ist beispielsweise der Sulfo-Rest -SO₃H, der von der Schwefelsäure H₂SO₄ abgeleitet ist, oder der Sulfonrest -SO₂H, der von der Schwefligen Säure H₂SO₃ abgeleitet ist, oder entsprechend die Gruppe SO₂NH₂, der Phosphorest -PO(OH)₂, die Gruppe -PO(NH₂)₂, PO(OH)(NH₂), -PS(OH)₂, -PS(NH₂)₂ oder -PS(OH)(NH₂), der Carboxy-Rest COOH, der von der Kohlensäure abgeleitet ist, Reste der Formel -CO-SH, -CS-OH, -CS-SH, -CO-NH₂, -CS-NH₂, -C(=NH)-OH oder -C(=NH)-NH₂, außerdem kommen Reste mit Kohlenwasserstoffresten oder substituierten Kohlenwasserstoffresten in Frage, d. h. Acylreste im weiteren Sinne (= "Acyl")

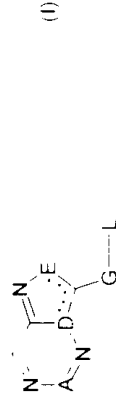
Acyl bedeutet einen Rest einer organischen Säure, der formal durch Abtrennen

einer Hydroxygruppe an der Säurefunktion entsteht, wobei der organische Rest in der Säure auch über ein Heteroatom mit der Säurefunktion verbunden sein kann. Beispiele für Acyl sind der Rest $-CO-R$ einer Carbonsäure $HO-CO-R$ und Reste davon abgeleiteter Säuren wie der Thiocarbonsäure, gegebenenfalls

- 5 N-substituierten Iminocarbonsäuren oder der Rest von Kohlensäuremonoestern, N-substituierter Carbaminsäure, Sulfonsäuren, Sulfinsäuren, N-substituierter Sulfonamidsäuren, Phosphonsäuren, Phosphinsäuren.
Acyl bedeutet beispielsweise Formyl, Alkylcarbonyl wie $[(C_1-C_4)Alkyl]-carbonyl$, Phenylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Benzoyloxycarbonyl.
- 0 Alkylsulfonyl, Alkylsulfonyl, N-Alkyl-1-iminoalkyl und andere Reste von organischen Säuren. Dabei können die Reste jeweils im Alkyl- oder Phenylteil noch weiter substituiert sein, beispielsweise im Alkylteil durch ein oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Alkoxy, Phenyl und Phenoxy. Beispiele für Substituenten im Phenylteil sind die bereits weiter oben allgemein für substituiertes Phenyl erwähnten Substituenten
- 5 Acyl bedeutet vorzugsweise einen Acylrest im engeren Sinne, d. h. einen Rest einer organischen Säure, bei der die Säuregruppe direkt mit dem C-Atom eines organischen Restes verbunden ist, beispielsweise Formyl, Alkylcarbonyl wie Acetyl oder $[(C_1-C_4)Alkyl]-carbonyl$, Phenylcarbonyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonyl und andere Reste von organischen Säuren.

- Gegenstand der Erfindung sind auch alle Stereoisomeren, die von Formel (I) umfaßt sind, und deren Gemische. Solche Verbindungen der Formel (I) enthalten ein oder mehrere asymmetrische C-Atome oder auch Doppelbindungen, die in den allgemeinen Formeln (I) nicht gesondert angegeben sind. Die durch ihre spezifische Raumform definierten möglichen Stereoisomeren, wie Enantiomere, Diastereomere, Z- und E-Isomere sind alle von der Formel (I) umfaßt und können nach üblichen Methoden aus Gemischen der Stereoisomeren erhalten oder auch durch stereoselektive Reaktionen in Kombination mit dem Einsatz von stereochemisch reinen Ausgangsstoffen hergestellt werden

- Vor allem aus den Gründen der höheren biologischen Wirkung, vorzugsweise herbiziden Wirkung, besseren Selektivität und/oder besseren Herstellbarkeit sind erfindungsgemäße Verwendungen von Verbindungen der genannten Formel (I) oder deren Salze von besonderem Interesse, worin in Formel (I) einzelne Reste eine der bereits genannten oder im folgenden genannten bevorzugten Bedeutungen haben, oder insbesondere solche, worin eine oder mehrere der bereits genannten oder im folgenden genannten bevorzugten Bedeutungen kombiniert auftreten
- 5 Von besonderem Interesse ist die erfindungsgemäße Verwendung von Verbindungen der Formel (I) und deren Tautomere, deren Salze und deren Wasseradditionsprodukte (nachstehend auch summarisch als "Verbindungen (I)" bezeichnet).



worin

- A ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R bedeutet, in der R ein Wasserstoffatom, Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido Nitro, SF_5 , Aminosulfonyl, $(C_1-C_6)Alkanoylamino$, $[(C_1-C_4)Alkoxy]-carbonylamino$, $(C_1-C_5)Alkanoyl$, $[(C_1-C_4)Alkoxy]-carbonyl$, $(C_1-C_6)Alkanoyloxy$, $[(C_1-C_4)Alkoxy]-carbonyloxy$, Mono $(C_1-C_4)alkylamino$, Mono $(C_3-C_6)cycloalkylamino$, Di $(C_1-C_4)alkylamino$, $(C_1-C_4)alkylthio$, $(C_1-C_4)alkylsulfinyl$, $(C_1-C_4)alkylsulfonyl$, $(C_1-C_4)alkoxy$, $(C_3-C_4)alkenyl$, $(C_3-C_6)cycloalkoxy$, $(C_1-C_6)cycloalkenyl$, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_2-C_4)alkenyl$, $(C_2-C_4)alkinyl$, $(C_3-C_6)cycloalkyl$, $(C_5-C_6)cycloalkenyl$, $(C_1-C_4)alkylaminosulfonyl$ oder Di $[(C_1-C_4)alkyl]aminosulfonyl$, wobei jeder der letztgenannten 24 Reste unsubstituiert oder im Kohlenwasserstoffteil durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Formyl, Carboxy, Cyano, Thiocyanato, $(C_1-C_4)Alkoxy$, $(C_3-C_6)cycloalkoxy$.
- 20
- 25

(C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Haloalkylthio,
 Mono(C₁-C₄)alkylamino, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₃-C₆)Cycloalkyl,
 (C₃-C₆)Cycloalkyl-amino, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl,
 [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Aminocarbonyl, Mono(C₁-C₄)alkylamino-
 carbonyl und Di(C₁-C₄)alkylamino-carbonyl substituiert ist, bedeutet,

5

Vorzugsweise bedeutet A ein Stickstoffatom

Ebenfalls bevorzugt bedeutet A eine Gruppe der Formel C-R bedeutet, in der
 R ein Wasserstoffatom, Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro,
 Mono(C₁-C₄)alkylamino, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Alkoxy,
 (C₃-C₆)Alk-1-enyl, (C₃-C₆)Alk-1-enyl-oxy, (C₃-C₆)Cycloalkoxy, (C₁-C₄)Alkyl, wobei jeder
 der letztgenannten 8 Reste unsubstituiert oder im Kohlenwasserstoffteil durch einen
 oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy,
 und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist

Insbesondere bedeutet R ein Wasserstoffatom, Amino, OH, SH, CN, Halogen, wie
 F, Cl, Br oder I, N₃, NO₂, Mono(C₁-C₄)alkylamino, wie Methylamino,
 Di(C₁-C₄)alkylamino, wie Dimethylamino, oder (C₁-C₄)Alkylthio, wie Methylthio,
 (C₁-C₄)Alk-oxy, wie Methoxy, (C₁-C₄)Alk-yl, wie Methyl oder Ethyl, Vinyl, Ethinyl,
 (C₁-C₆)Haloalkyl, wie CF₃, Ganz besonders bevorzugt ist R = H

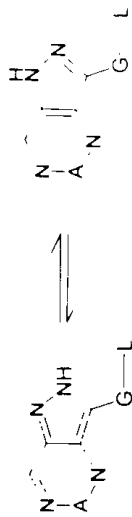
0

In den erfindungsgemäß zu verwendenden Verbindungen (I) bedeuten
 vorzugsweise

D ein Kohlenstoffatom und

E eine Gruppe der Formel NH, (C₁-C₄)Alkyl-N, -N-OH, -N-NH₂, -O-, -S-, -SO-
 oder -SO₂-, vorzugsweise E = NH, wobei die Verbindung dann vorwiegend als
 Gemisch der Tautomeren folgender beiden Formeln vorliegt

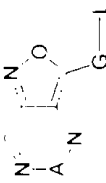
5



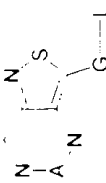
(I-1)

(I-1')

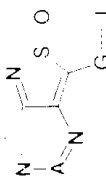
Außerdem bevorzugt sind Verbindungen (I) auf Basis der Formel (I-2), (I-3), (I-4),
 (I-5) und (I-6):



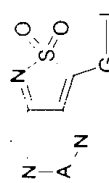
(I-2)



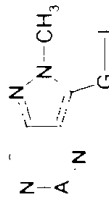
(I-3)



(I-4)



(I-5)



(I-6)

5

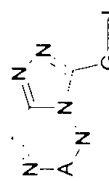
Außerdem bedeuten vorzugsweise

D ein Stickstoffatom und

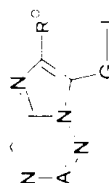
E ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R^o,

wobei Verbindungen (I) auf Basis der Formeln (I-7) und (I-8) umfaßt sind

10



(I-7)



(I-8)

R^O ist vorzugsweise H, OH, NH_2 , Halogen, CH_3 oder CF_3 .

In den erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen (I) ist vorzugsweise

G eine divalente geradkettige gesättigte oder ungesättigte

5 Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 C-Atomen vorzugsweise 4 bis 6 C-

Atomen in der Kette, in der ein oder mehrere CH_2 -Gruppen jeweils

unabhängig voneinander durch O oder S, vorzugsweise O ausgetauscht sind,

wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist oder wie oben genannt

substituiert ist, vorzugsweise unsubstituiert oder

10 (a) durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder

alternativ dazu einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 4 gleiche oder

verschiedene Reste aus der Gruppe Nitro, von Wasserstoff verschiedene

Reste der Formel R^1 , Reste der Formel $R^2R^3C=$ und Reste der Formel L^*

substituiert ist, wobei R^1 , R^2 , R^3 und L^* die genannte Bedeutung haben oder

15 wie weiter unten definiert sind.

(b) zwei oder vier Substituenten trägt, von denen jeweils zwei zusammen

mit dem sie verbindenden Brückenteil einen carbocyclischen Ring mit 3 bis 6

C-Atomen, vorzugsweise 1,2-Cyclopentylen, 1,3-Cyclopentylen, 1,2-

Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,4-Cyclohexylen, 1,2-Phenylen, 1,3-

20 Phenylen oder 1,4-Phenylen, oder einen heterocyclischen gesättigten oder

partiell ungesättigten Ring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen

heteroaromatischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei im Fall

eines Heterocyclus die Heteroatome, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Heteroatome,

aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und wobei der jeweilige Ring

25 noch einen ankondensierten carbocyclischen Ring mit 4 bis 6 Ringatomen

oder einen ankondensierten heterocyclischen Ring mit 4 bis 6 Ringatomen

und 1, 2 oder 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S aufweisen kann

und im übrigen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Halogenatome

und zusätzlich oder alternativ dazu einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 3

30 gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Nitro, von Wasserstoff

verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel L^* und Oxo substituiert

ist, wobei R^1 und L^* die genannte Bedeutung haben oder wie weiter unten

definiert sind,

(c) Substituenten aus den vorstehenden Gruppen (a) und (b) gemeinsam

aufweist

5

In den erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen (I) bedeuten vorzugsweise

L , L^* unabhängig voneinander jeweils OR^4 , SR^4 , CN, Tetrazolo,

$C(OR^5)(OR^6)(OR^7)$, $-Z^1$, $-O-Z^2$ oder $-NH-Z^2$, wobei R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Z^1 und

Z^2 weiter unten definiert ist und wobei L über eine zweite direkte Bindung

oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S, vorzugsweise O, mit

der Brücke G cyclisch verbunden sein kann,

den Rest der Formel $COOR^8$, $CS-OR^8$, $CO-SR^8$, $CS-SR^8$, $CO-NR^9-S(OR^9)R^8$,

$CO-NR^{10}R^{11}$, $CS-NR^{10}R^{11}$, $CO-R^{12}$, $CS-R^{12}$, $SO-R^{12}$, SO_2R^{12} , SO_3R^8 ,

$SO_2NR^{10}R^{11}$, $SO_2NR^9COR^{12}$, $SO_2NR^9COOR^{12}$, $P(=O)(OR^{13})(OR^{14})$,

15 $P(=S)(OR^{13})(OR^{14})$, $P(=O)(R^{15})(OR^{14})$, $P(=O)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$,

$P(=O)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17})$, $P(=S)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$ oder

$P(=S)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17})$, vorzugsweise

den Rest der Formel $COOR^8$, $CO-NR^9-SO_2-R^8$, $CO-NR^{10}R^{11}$, $CS-NR^{10}R^{11}$,

$SO_2NR^9COR^{12}$, $SO_2NR^9COOR^{12}$, $CO-R^{12}$, $SO-R^{12}$, SO_2R^{12} , SO_3R^8 ,

20 $SO_2NR^{10}R^{11}$, $P(=O)(OR^{13})(OR^{14})$, $P(=S)(OR^{13})(OR^{14})$, $P(=O)(R^{15})(OR^{14})$,

$P(=O)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$, $P(=O)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17})$, $P(=S)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$ oder

$P(=S)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17})$, insbesondere

den Rest der Formel $COOR^8$, $CO-NR^9-SO_2-R^8$, $CO-NR^{10}R^{11}$, $SO_2NR^9COR^{12}$,

25 $SO_2NR^9COOR^{12}$, $SO_2NR^{10}R^{11}$, $P(=O)(OR^{13})(OR^{14})$, $P(=S)(OR^{13})(OR^{14})$, oder

$P(=O)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$,

den Rest der Formel $COOR^8$, $CS-OR^8$, $CO-SR^8$, $CS-SP^8$, $CO-NR^9-S(OR^9)R^8$,

$CO-NR^{10}R^{11}$, $CS-NR^{10}R^{11}$, $CO-R^{12}$, $CS-R^{12}$, $SO-R^{12}$, SO_2R^{12} , SO_3R^8 ,

$SO_2NR^{10}R^{11}$, $SO_2NR^9COR^{12}$, $SO_2NR^9COOR^{12}$, $P(=O)(OR^{13})(OR^{14})$,

$P(=S)(OR^{13})(OR^{14})$, $P(=O)(R^{15})(OR^{14})$, $P(=O)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$,

30 $P(=O)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17})$, $P(=S)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$ oder

$P(=S)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17})$, vorzugsweise



den Rest der Formel $\text{CO-NR}^9\text{-SO}_2\text{-R}^8$, $\text{CO-NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CS-NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COR}^{12}$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{COOR}^{12}$, CO-R^{12} , CS-R^{12} , SO-R^{12} , SO_2R^{12} , $\text{P(=O)}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$, $\text{P(=S)}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$, $\text{P(=O)}(\text{R}^{15})(\text{OR}^{14})$ oder $\text{P(=O)}(\text{OR}^{13})(\text{NR}^{10}\text{R}^{11})$, insbesondere

- 5 den Rest der Formel CO-R^{12} , CS-R^{12} , $\text{CO-NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{CS-NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{P(=O)}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$, $\text{P(=S)}(\text{OR}^{13})(\text{OR}^{14})$, $\text{P(=O)}(\text{R}^{15})(\text{OR}^{14})$ oder $\text{P(=O)}(\text{OR}^{13})(\text{NR}^{10}\text{R}^{11})$,

wobei R^8 bis R^{17} nachstehend oder weiter unten definiert sind.

- 0 Vorzugsweise bedeuten

R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{Alkinyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_9)\text{Cycloalkyl}$, $(\text{C}_5\text{-C}_9)\text{Cycloalkenyl}$, Aryl oder Heterocycl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF_5 , Aminosulfonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkanoyl}$, Acylamino, Acyloxy, Acylthio, $[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}]_{\text{carbonyl}}$, Mono($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkylamino, Mono($\text{C}_3\text{-C}_9$)cycloalkylamino, Di($\text{C}_1\text{-C}_4$)alkylamino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkenylthio}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkinylthio}$, $(\text{C}_3\text{-C}_9)\text{Cycloalkylthio}$, $(\text{C}_5\text{-C}_9)\text{Cycloalkenylthio}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylsulfinyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylsulfonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkenyloxy}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkinyloxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_9)\text{Cycloalkoxy}$, $(\text{C}_5\text{-C}_9)\text{Cycloalkenylloxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_9)\text{Cycloalkyl}$, $(\text{C}_5\text{-C}_9)\text{Cycloalkenyl}$, Phenyl, substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle cyclischer Reste auch $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkinyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Haloalkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Haloalkinyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Hydroxyalkyl}$ und $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ substituiert ist.

wobei Heterocycl ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder heteroaromatischer Ring mit vorzugsweise 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und

wobei Heteroaryl vorzugsweise ein heteroaromatischer Ring mit vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und



wobei die Substituenten für substituiertes Phenyl oder substituiertes Heteroaryl vorzugsweise ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Hydroxyalkyl}$ und $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$ sind oder

- 5

R^2 , R^3 zusammen mit dem C-Atom der Gruppe $\text{R}^2\text{R}^3\text{C=}$ einen nicht aromatischen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkoxy}$ und $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$ substituiert ist bedeuten oder

- 10

R^5 , R^6 zusammen mit dem C-Atom und den benachbarten Sauerstoffatomen der Gruppe $\text{C}(\text{OR}^5)(\text{OR}^6)(\text{OR}^7)$ einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkoxy}$ und $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$ substituiert ist bedeuten oder

- 20

R^8 , R^9 oder R^{10} , R^{11} oder R^{13} , R^{14} oder R^{15} oder R^{16} , R^{17} jeweils paarweise mit den Atomen der jeweils definierten Gruppe einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 3 bis 9 Ringatomen und 1 bis 4 Heteroatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkoxy}$ und $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$ substituiert ist, bedeuten

- 25

In den erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen (!) ist weiter bevorzugt

30 G eine divalente geradkettige gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 C-Atomen vorzugsweise 4 bis 6 C-

Atomen in der Kette, in der ein oder mehrere CH_2 -Gruppen jeweils

unabhängig voneinander durch O oder S, vorzugsweise O ausgetauscht sind, oder

eine Brücke der Formel $\cdot\text{W}^1\text{-Cyclus-W}^2\cdot$, worin

W^1, W^2 unabhängig voneinander eine direkte Bindung, CH_2 , CH_2CH_2 , OCH_2 ,

SCH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, CH_2OCH_2 , CH_2SCH_2 , OCH_2CH_2 oder SCH_2CH_2 und

"Cyclus" 1,4-Cyclohexylen, 1,2-Phenylen, 1,3-Phenylen, 1,4-Phenylen, 1,2-Naphthylen, 1,3-Naphthylen, 1,4-Naphthylen, 1,2-Tetrahydronaphthylen, 1,3-Tetrahydronaphthylen, 1,4-Tetrahydronaphthylen, 1,2-Cyclopentylen, 1,3-

Tetrahydronaphthylen, 1,4-Tetrahydronaphthylen, 1,2-Cyclopentylen, 1,3-

Cyclopentylen, 1,2-Cyclohexylen, 1,3-Cyclohexylen, 1,4-

Cyclohexylen, Tetrahydrofuran-2,5-diyl (Oxolan), Tetrahydrothiophen-2,5-diyl,

2,5 Dihydrofuran-2,5-diyl oder 2,5-Dihydrothiophen 2,5-diyl bedeuten,

wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist oder

durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder alternativ dazu einen oder mehrere, vorzugsweise 1 bis 4, gleiche oder verschiedene Reste

aus der Gruppe von Wasserstoff, verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel $\text{R}^2\text{R}^3\text{C}=\text{}$ und Reste der Formel L^* substituiert ist, wobei R^1 , R^2 , R^3

und L^* wie oben oder weiter unten definiert sind, oder

zusätzlich oder alternativ dazu über eine zweite direkte Bindung oder über

ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit L cyclisch verbunden ist

R^1 bis R^{17} bedeuten vorzugsweise jeweils unabhängig voneinander ein

Wasserstoffatom, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkinyl}$,

$(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{Cycloalkenyl}$, Phenyl oder Heterocyclyl, wobei jeder

der letztgenannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere

Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido,

Nitro, SF_5 , Aminosulfonyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkanoyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkanoylamino}$,

Benzoylamino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkanoyloxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkanoylthio}$,

$[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}]$ carbonyl, Mono $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylamino}$, Di $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylamino}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$, $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{Alkenylthio}$, $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{Alkinylthio}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylsulfinyl}$

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylsulfonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{Alkenyloxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{Alkinyloxy}$,

$(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{Cycloalkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{Cycloalkyl}$, Phenyl, substituiertes Phenyl,

Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle cyclischer Reste auch

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkinyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkyl}$,

$(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Haloalkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Haloalkinyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Hydroxyalkyl}$ und

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}]$ substituiert ist,

wobei Heterocyclyl ein heterocyclischer gesättigter oder ungesättigter Ring

mit 3 bis 6 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Ring mit 5 oder 6

Ringatomen und jeweils 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und

wobei Heteroaryl vorzugsweise ein heteroaromatischer Ring mit

vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe

N, O und S ist und

wobei die Substituenten für substituiertes Phenyl oder substituiertes

Heteroaryl vorzugsweise ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkoxy}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Hydroxyalkyl}$ und $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}]$ sind

Insbesondere bedeuten

R^1 bis R^4 , R^8 , R^{12} , R^{13} , R^{14} und R^{15} jeweils unabhängig voneinander ein

Wasserstoffatom, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkinyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_4)\text{Alkyl}$,

$(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{Cycloalkyl}$ oder Phenyl, wobei jeder der letztgenannten Reste

unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino,

Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF_5 , Aminosulfonyl,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkanoylamino}$, Benzoylamino, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkanoyloxy}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkanoylthio}$, $[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}]$ carbonyl, Mono $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylamino}$,

Di $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkylthio}$, $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{Alkenylthio}$, $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{Alkinylthio}$,

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{Alkenyloxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_4)\text{Alkinyloxy}$, Phenyl, substituiertes

Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle cyclischer Reste

auch $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Haloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Hydroxyalkyl}$ und

$(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alkoxy}[(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}]$ substituiert ist,

wobei Heteroaryl vorzugsweise ein heteroaromatischer Ring mit



vorzugsweise 5 bis 6 Ringatomen und einem Heteroatom aus der Gruppe N, O und S oder Heteroaryl aus der Gruppe Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl und Triazolyl ist und

5 wobei die Substituenten für substituiertes Phenyl oder substituiertes Heteroaryl vorzugsweise ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro,

(C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy,

(C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Hydroxyalkyl und (C₁-C₄)Alkoxy(C₁-C₄)alkyl sind.

Ganz besonders bedeuten

0 R¹ bis R⁴, R⁸, R¹², R¹³, R¹⁴ und R¹⁵ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, (C₁-C₄)Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, wie CF₃, (C₁-C₄)Hydroxyalkyl, wie CH₂OH, oder CN (C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl, wie Acetyloxyethyl,

Di(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₄)alkyl, wie Dimethylaminomethyl,

5 (C₁-C₄)Alkylthio(C₁-C₄)alkyl, wie CH₃SCH₂, (C₁-C₄)Alkoxy(C₁-C₄)alkyl, wie Methoxymethyl, Dimethoxymethyl oder Ethoxymethyl, oder Benzyl oder Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Hydroxyalkyl und (C₁-C₄)Alkoxy(C₁-C₄)alkyl

0 substituiert ist.

Insbesondere bedeuten

R⁵ bis R⁷, R⁹, R¹¹, R¹⁶ und R¹⁷ jeweils unabhängig voneinander ein

5 Wasserstoffatom, (C₁-C₄)Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder durch einen oder mehrere

Reste aus der Gruppe Halogen substituiert ist.

Vorzugsweise bedeutet

0 L OR⁴, SR⁴, CN, Tetrazolo, C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷), -Z¹, -O-Z², -S-Z² oder -NH-Z², insbesondere OR⁴, CN, -Z¹, -O-Z² oder -NH-Z², wobei R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Z¹ und Z² eine der genannten bevorzugten Bedeutungen haben.



Insbesondere bedeutet

L Hydroxy, Carboxy, [(C₁-C₄)Alkyl]-carbonyl, CONH₂, [(C₁-C₄)Alkylamino]-carbonyl, [(C₁-C₄)Alkylsulfonylamino]carbonyl, wie CONHSO₂CH₃ oder CONHSO₂C₂H₅, oder [(C₁-C₄)Haloalkylsulfonylamino]carbonyl, [Cyano(C₁-C₄)alkylsulfonylamino]carbonyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)Haloalkylsulfonylamino, Cyano-(C₁-C₄)alkylsulfonylamino,

5 (C₁-C₄)Alkanoyloxy, wie Acetyloxy, oder Benzoyloxy, [(C₁-C₄)Alkyl]-carbonyloxy, wie Methoxycarbonyloxy, oder [(C₁-C₄)Alkylamino]carbonyloxy, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Hydroxyalkoxy, SO₂NHCONH₂,

10 (C₁-C₅)Alkanoylamino, wie SO₂NHCOCH₃ oder SO₂NHCOOC₂H₅, oder [(C₁-C₄)Haloalkyl]carbonylamino, wie SO₂NHCOOCH₃ oder [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonylamino, wie SO₂NHCOOCH₃, oder SO₂NHCOOC₂H₅, oder [(C₁-C₄)Haloalkoxy]carbonylamino, wie SO₂NHCOOCH₃, oder

15 Di[(C₁-C₄)alkyl]amino, P(=O)(OH)₂, P(=S)(OH)₂, P(=O)(OR)₂ oder P(=O)(OH)(OR'), wobei in den letztgenannten beiden Formeln R' jeweils unabhängig von anderen Resten R' (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)Alkanoyl, (C₁-C₄)alkyl,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

20

Ganz besonders bedeutet

L Hydroxy, Carboxy, [(C₁-C₄)Alkoxy]-carbonyl, wie Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, [(C₁-C₄)Alkylsulfonylamino]carbonyl, wie CONHSO₂CH₃ oder CONHSO₂C₂H₅, oder [(C₁-C₄)Haloalkylsulfonylamino]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkylamino]carbonyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)Haloalkylsulfonylamino, Cyanomethylsulfonylamino, (C₁-C₅)Alkanoyloxy, wie Acetyloxy, oder Benzoyloxy, SO₂NH₂, P(=O)(OH)₂, P(=S)(OH)₂, P(=O)(OR)₂ oder P(=O)(OH)(OR'), wobei in den letztgenannten beiden

Formeln R' jeweils unabhängig von anderen Resten R' (C₁-C₄)Alkyl,

(C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)Alkanoyl, (C₁-C₄)alkyl,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

(C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

Weiter bevorzugt ist

- L Hydroxy, Carboxy, [(C₁-C₄)Alkoxy]-carbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxy-carbonyl, CONH₂, CONHSO₂CH₃, CONHSO₂C₂H₅, Acetoxy oder Benzoyloxy, SO₂NH₂, P(=O)(OH)₂, P(=S)(OH)₂, P(=O)(OR')₂, worin R' = Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, Phenyl oder (C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl ist.

5

Vorzugsweise bedeutet L* einen Rest aus der Gruppe der für L definierten

bevorzugten Reste, insbesondere OR⁴, -O-Z² oder -S-Z², insbesondere OR⁴ oder -O-Z², wobei R⁴ und Z² eine der genannten bevorzugten Bedeutungen haben.

Besonders bevorzugt bedeutet L* = Hydroxy, (C₁-C₅)Alkanoyloxy, wie Acetyloxy, oder Benzoyloxy [(C₁-C₄)Alkoxy]-carbonyloxy, wie Methoxycarbonyloxy, oder (C₁-C₄)Alkoxy (C₁-C₄)Alkylthio oder (C₁-C₄)Hydroxyalkoxy, insbesondere Hydroxy oder Acetoxy

5

Besonders bevorzugt stellt die Gruppe G-L inklusive Substituenten einen Rest eines cyclischen Zuckermoleküls, insbesondere der Rest von Ribosefuranosyl dar.

Besonders bevorzugt sind auch die jeweiligen Salze der oben bevorzugt genannten

sauren Reste

Bevorzugt sind Verbindungen (I), in denen Kombinationen von zwei oder mehreren der bevorzugt genannten Resten enthalten sind.

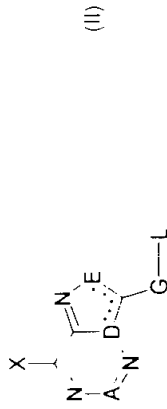
Besonders bevorzugt teilen die allgemein definierten Reste in Formel (I) auch die in den Ausführungsbeispielen und Tabellenbeispielen spezifisch erwähnten Reste dar, insbesondere in den in den genannten Beispielen erwähnten Kombinationen von bevorzugten Resten

Gegenstand der Erfindung sind auch Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), deren Salze, Tautomere und

Wasseradditionsverbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß man

0

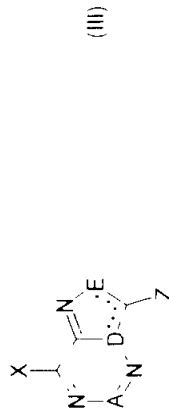
a) eine Verbindung der Formel (II),



worin X eine Abgangsgruppe darstellt, zur Verbindung der Formel (I) reduziert oder

5

b) eine Verbindung der Formel (III),



worin X eine Abgangsgruppe darstellt und Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, zur Verbindung der Formel (III'),

10



worin Z wie in Formel (III) definiert ist, reduziert und anschließend die Verbindung (III) an der Gruppe Z modifiziert, so daß die Verbindung (I) erhalten wird.

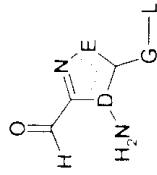
15

c) eine Verbindung der Formel (III'), worin Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, an der Gruppe Z modifiziert, so daß die Verbindung (I) erhalten wird, oder

20

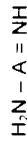
d) im Falle, daß A eine Gruppe der Formel C-R ist, eine Verbindung der Formel

(III'').



(III''')

mit einer Verbindung der Formel (III''')



(III''')

worin A eine Gruppe C-R darstellt, zur Verbindung der Formel (I) cyclisiert,

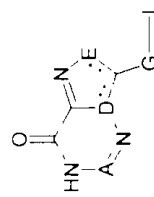
wobei in den Formeln (II), (III), (III') und (III'') die Symbole A, D, E, G, L und R, wenn nicht ausdrücklich anders definiert, wie in Formel (I) definiert sind.

10

Für die Reduktion der Verbindung (II) zur Verbindung (I) oder der Verbindung (III) zur Verbindung (III') kommen mehrere Methoden in Betracht:

Beispielsweise kann im Falle $\text{X} = \text{Halogen}$, wie Chlor, unter Bedingungen einer katalytischen Hydrierung, z. B. mit H_2/Pd , das Chloratom reduktiv gegen ein Wasserstoffatom ausgetauscht werden; vgl. Methode nach G. H. Milne et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1972) 2677. Die Verbindung der genannten Formel (II) mit $\text{X} = \text{Chlor}$ kann dabei aus der Verbindung (II) mit $\text{X} = \text{OH}$, welche in der Ketoform (II-a) vorliegt,

15



(II-a)

durch Umsetzung mit POCl_3 erhalten werden. Das entsprechende Thiokeeton [= Verbindung (II-a')] kann aus der Verbindung (II-a) durch Umsetzung mit P_2S_5 oder aus der Verbindung (II), $\text{X} = \text{Cl}$, durch Umsetzung mit Thioharnstoff erhalten und

20

anschließend durch Reduktion mit Raney-Nickel zur Verbindung (I) umgesetzt werden; Entsprechendes gilt auch für die Herstellung der Verbindung (III), $\text{X} = \text{Cl}$ aus dem Keton (III-a) [= Verbindung wie (II-a), doch G-L durch Rest Z ausgetauscht] und dessen Umsetzung zum entsprechenden Thiokeeton (III-a');

5

vgl. Methoden nach R. A. Long et al., J. Chem. Soc. (C) (1971) 2443 und R. Kandasamy et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2231, J. J. Fox et al., J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 1669 und K. Poreba et al., Acta Pol. Pharm. Drug Research 51 (1994) 355-358.

10

Die Verbindungen der Formel (II) und (III) mit $\text{X} = \text{Alkylthio}$, beispielsweise Methylthio, können ebenfalls durch Reduktion mit Raney-Nickel zur Verbindung (I) umgesetzt werden. Die Methylthio-Verbindung ist aus dem genannten Thiokeeton (II-a) durch Deprotonierung, z. B. mit Natriumhydrid, und Alkylierung mit Methyljodid erhältlich;

15

vgl. Methoden nach R. A. Long et al., J. Chem. Soc. (C) (1971) 2443, R. Kandasamy et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2231, A. Hampton et al., J. Am. Chem. Soc. 78 (1956) 5695 und R. J. Rousseau et al., J. Med. Chem. 15 (1972) 214.

20

Analog zur Methylthio-Verbindung gelingt die Methode mit Raney-Nickel auch mit der entsprechenden Selen-Verbindung (II) und (III), $\text{X} = \text{SeCH}_3$. Letztere Verbindung kann aus der Chlorverbindung (II), $\text{X} = \text{Cl}$ durch Umsetzung mit Selenharnstoff $\text{Se}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, Deprotonierung mit Natriummethanolat und Alkylierung mit Methyljodid hergestellt werden; vgl. J. A. Milne et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I (1972) 2677.

25

Eine weitere Alternative geht über die Verbindung (II) oder (III) mit $\text{X} = \text{Amino}$, wobei die Aminogruppe durch Umsetzung mit Butylnitrit in THF reduktiv entfernt werden kann. Die Aminoverbindung kann aus dem Keton (II-a) oder (III-a) oder aus der Methylthio-Verbindung (II) oder (III), jeweils $\text{X} = \text{SCH}_3$, durch Umsetzung mit NH_3 erhalten werden; G. H. Milne et al., J. Chem. Soc. (C) 1971, 2443, R. Kandasamy et al., J. Med. Chem. 29 (1986) 2231 und V. Nair et al., Synthesis (1984) 401.

30

Eine weitere Alternative verwendet die Verbindung (II) oder (III) mit jeweils $X = \text{NHNH}_2$, wobei die Hydrazinogruppe durch Umsetzung mit Quecksilberoxid entfernt werden kann. Die Hydrazinoverbindung kann ebenfalls der Chlorverbindung (II) oder (III), jeweils $X=\text{Cl}$, oder aus der Methylthio-verbindung (II) oder (III), jeweils $X = \text{SCH}_3$, durch Umsetzung mit Hydrazin erhalten werden; vgl. G. H. Milne et al., J. Chem. Soc. (C), 1971, 2443, C. B. Reese et al., Tetrahedron, 30 (1994) 9195 und C. C. Tzeng et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1994, 2253

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) werden die Verbindungen der Formel (III'), worin Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, an der Gruppe Z so modifiziert, daß die Verbindung (I) mit der gewünschten Gruppe G-L Verbindung (I) erhalten wird. Für die Derivatisierungsreaktionen stehen dem Fachmann ein breite Palette allgemein bekannter oder üblicher Methoden zur Verfügung.

Von besonderem Interesse sind die Gruppen der Formel Z, aus denen der Rest G-L durch Abspaltung von Schutzgruppen an Hydroxygruppen oder Aminogruppen und/oder durch Acylierung mit einer organischen Säure oder Umsetzung mit einer anorganischen Säure oder einem Säurederivat davon erhalten wird.

Ein Beispiel ist die Abspaltung einer oder mehrerer Tri(alkyl/phenyl)silylgruppen aus entsprechenden Verbindungen (III'), in denen Z ein oder mehrere Tri(alkyl/phenyl)silyloxygruppen enthalten, zu Verbindungen (I), in denen L eine Hydroxygruppe bzw. G weitere Hydroxygruppen enthält. Die Abspaltung gelingt nach üblichen Methoden, z. B. in vielen Fällen mit Tetrabutylammoniumfluorid in einem organischen Lösungsmittel. Die erhaltenen Verbindung (I) kann anschließend weiter modifiziert werden, beispielsweise durch Phosphorylierung oder Acylierung zu Verbindungen (I), in denen L eine Phosphatestergruppe oder eine Acyloxygruppe darstellt.

Weitere Schutzgruppen sind die 1,3-Dioxolane, Benzylether, Acylate, Ether, Tetrahydropyranether, vorzugsweise Schutzgruppen, die in der Zuckerchemie üblich oder bekannt sind; vgl. J. Falbe, M. Regitz (Ed.), Römppe Chemie Lexikon, 9. Auflage, Bd. 5 (1992), Abschnitt "Schutzgruppen" und dort zitierte Literatur.

Vorzugsweise stellt Z einen Rest eines natürlichen Zuckers, insbesondere

Ribosylrest, der an einer oder mehreren Hydroxygruppen noch mit Schutzgruppen modifiziert ist.

Eine weitere Synthesemöglichkeit für Verbindungen (I), in denen A eine Gruppe der Formel C-R ist, besteht im Aufbau des heterocyclischen Sechsrings ausgehend von einer Verbindung der Formel (III''), die mit einer Verbindung der Formel (III''') ($\text{H}_2\text{N}-\text{A}=\text{NH}$ mit A gleich CR) unter kondensierenden Bedingungen zum Bicyclus umgesetzt wird. Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren oder basischen Katalysators und Maßnahmen zur Entfernung oder zum Abfangen des Reaktionswassers und eines Moläquivalents Ammoniak.

Wasseradditionsverbindungen auf Basis der Verbindungen der Formel (I) können durch Addition von Wasser unter wässrig sauren bis neutralen Verbindungen erhalten werden.

Zur Herstellung der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) kommen folgende Säuren in Frage: Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, weiterhin Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, mono- oder bifunktionelle Carbonsäuren und Hydroxycarbonsäuren wie Essigsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Citronensäure, Salicylsäure, Sorbinsäure oder Milchsäure, sowie Sulfonsäuren wie p-Toluolsulfonsäure oder 1,5-Naphthalindisulfonsäure. Die Säureadditionsverbindungen der Formel (I) können in einfacher Weise nach den üblichen Salzbildungsmethoden, z. B. durch Lösen einer Verbindung der Formel (I) in Wasser oder einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie z. B. Methanol, Aceton, Methylenchlorid oder Petrolether oder entsprechenden wäßrig-organischen Lösungsmitteln und Hinzufügen der Säure bei Temperaturen von 0 bis 100 °C erhalten werden. Die Isolierung und Reinigung gelingt in bekannter oder üblicher Weise, z. B. in einfacher Weise durch Abfiltrieren und gegebenenfalls Waschen mit einem inerten organischen Lösemittel.

Die Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel (I) werden vorzugsweise in

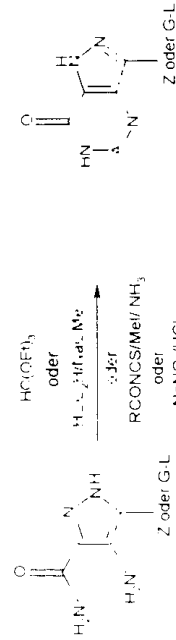
inerten polaren Lösungsmitteln wie z.B. Wasser, Methanol oder Aceton bei Temperaturen von 0 bis 100 °C hergestellt. Geeignete Basen zur Herstellung der erfindungsgemäßen Salze sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie Kaliumcarbonat, Alkali- und Erdalkalihydroxide, z.B. NaOH oder KOH, Alkali- und Erdalkalihydride, z.B. NaH, Alkali- und Erdalkalioleate, z.B. Natriummethanolat, Kalium-tert-Butylat, oder Ammoniak oder Ethanolamin.

5

Vorstufen der Formel (II), (II-a), (III) oder (III-a) mit jeweils D = C und E = N können wie folgt nach Schema 1, Schema 2, Schema 3 bzw. Schema 4 erhalten werden.

0

Schema 1

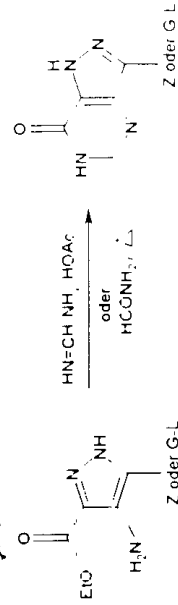


5 Me = Methyl, Et = Ethyl

Die im Schema 1 bezeichneten Reaktionen sind bekannt oder können analog der bekannten Reaktionen durchgeführt werden, vgl. J. G. Buchanan et al., J. Chem. Soc. Perkin, Trans. I, (1986) 1267; A. F. Lewis et al., J. Am. Chem. Soc. 104 (1982) 1073; J. W. Hennen et al., J. Org. Chem., 50 (1985) 1741; G. A. Ivanovics et al., J. Org. Chem. 39 (1974) 3651 und B. Rayner et al., J. Heterocycl. Chem. 10 (1973) 417 und jeweils dort zitierte Literatur. Mit Orthoformat oder Ameisensäure wird das Produkt erhalten, in dem A = CH bedeutet. Die Variante mit R-CO-N=C=S, Isodmethan und Ammoniak ergibt das Produkt mit A = -C-NH₂, und unter Verwendung von Natriumnitrit resultiert ein Produkt mit A = N

5

Schema 2

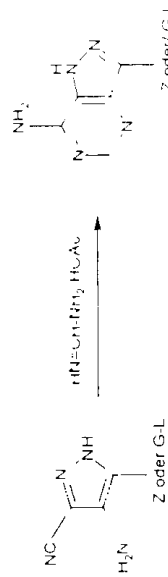


5 Et = Ethyl, Ac = Acetyl

Die im Schema 2 bezeichneten Reaktionen sind bekannt oder können analog bekannter Reaktionen durchgeführt werden, vgl. G. J. Ellames et al., J. Chem. Soc. Perkin, Trans. I, (1985) 2087; J. Wierchowski et al., J. Chem. Acta Biochemica Polonica 27 (1980) 35 und L. Kalvoda, Coll. Czech. Chem. Commun., 43 (1978) 1431 und dortige Zitate. Der Ringschluß zur Ketonverbindung des Typs (II-a) oder (III-a) ist demnach mit Formamid oder Formamidin/Essigsäure möglich

10

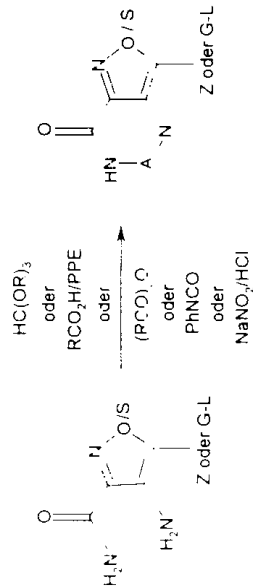
Schema 3



Die Reaktion gemäß Schema 3 zur Aminoverbindung des Typs (II) und (III) ist beispielsweise in J. W. Hennen et al., J. Org. Chem., 50 (1985) 1741 und G. J. Ellames et al., J. Chem. Soc. Perkin, Trans. I, (1985) 2087 und dort zitierte Literatur beschrieben.

20

Schema 4



In Schema 4 sind mehrere Alternativen zur Herstellung der Verbindungen des Typs (II-a) und (III-a), worin E = O oder S bedeutet, zusammengefaßt. Zur Herstellung mit Trialkylorthoformiat (A = CH) oder Carbonsäuren

$\text{RCO(OH)/Polyphosphorsäureethylester (PPE)}$, wobei im Produkt A = OR ist, siehe beispielsweise K. Poreba et al., *Il Farmaco* 49 (1994) 529

Verbindungen mit einem Thiazolring werden nach der Methode mit

Trialkylorthoformiat oder mit Phenylisocyanat PhNCO in S. A. El Maaty et al., *Bull.*

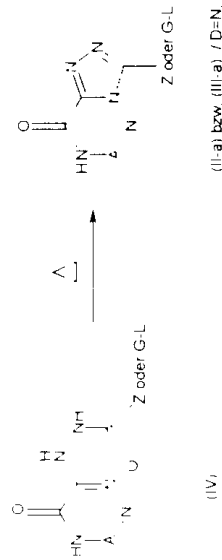
Fac Pharm. Cairo Univ. 29 (1991) 41 bzw. S. A. El Maaty et al., *Egypt J. Pharm.*

Sci. 34 (1993) 421 beschrieben. Die Methode mit Natriumnitrit wurde bereits in

Schema 1 erwähnt und ergibt Verbindungen mit A = N

Vorstufen der Formel (II-a), (II), (III) oder (III-a) mit jeweils D = N und E = N oder C-R^O können wie folgt nach Schema 5, Schema 6 und Schema 7 erhalten werden.

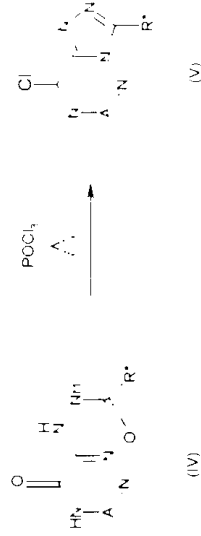
Schema 5



Der Ringschluß gemäß Schema 5 zum ankondensierten Thiazolring gelingt durch Erhitzen, beispielsweise auf bis 200 °C in hochsiedenden Lösungsmitteln wie Ethylenglycol, siehe beispielsweise B. K. Bhattacharya et al., *J. Heterocycl. Chem.* 30 (1993) 1341, K. Ramasamy et al., *J. Med. Chem.* 29 (1986) 2231 und T. S. Rao et al., *Nucleosides Nucleotides*, 14 (1995) 1601.

Entsprechende chlosubstituierte Verbindungen können unter Zusatz von Chlorierungsmitteln bei der thermischen Cyclisierung erhalten werden (siehe Schema 6). Diese Variante und die Chlorverbindungen der (II) und (III) mit jeweils X gleich Chlor (summarisch mit Formel (V), R* = G-L oder Z bezeichnet), sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

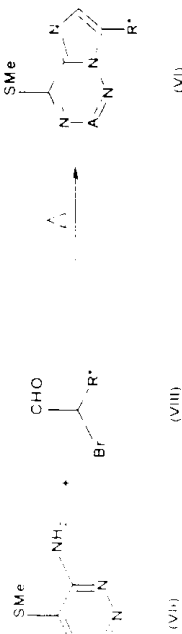
Schema 6



Die Variante nach Schema 6 wird beispielsweise durch Erhitzen einer Lösung der Ausgangsverbindung in einem inerten organischen Lösungsmittel unter Zusatz von Chlorierungsmitteln wie SO_2Cl_2 , POCl_3 , PCl_5 , PCl_3 etc. oder direkt ohne zusätzliches Lösungsmittel in Mischung mit vorzugsweise flüssigen Chlorierungsmitteln wie Phosphoroxchlorid bei geeigneten Temperaturen, beispielsweise 0 bis 200 °C, vorzugsweise 50 bis 160 °C, insbesondere mit POCl_3 bei Reaktionstemperaturen bis zur Rückflußtemperatur durchgeführt.

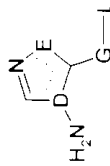
Zur Herstellung von Verbindungen (II) oder (III) mit jeweils X = Alkylthio und mit einem ankondensierten Imidazolring, d. h. D=N und E=CH, (summarisch mit Formel (VI), R* = G-L oder Z bezeichnet), eignet sich die Reaktion gemäß Schema 7:

Schema 7



Die Reaktion kann beispielsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem gegebenenfalls halogenierten aromatischen Kohlenwasserstoff, z. B. Toluol oder Xylol, in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat durchgeführt werden. Das Reaktionswasser läßt sich im letztgenannten Fall azeotrop entfernen. Die Ringschlußreaktion gemäß Schema 7 und deren Endprodukte sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung

0 Die Verbindungen der Formel (III'') können aus Verbindungen der Formel



durch Formylierung erhalten werden. Die Ausgangsverbindungen sind durch übliche Ringaufbaureaktionen zugänglich.

5 Letztgenannte Ringaufbaureaktionen und andere Synthesewege zu den gewünschten heterocyclischen Systemen sind beschrieben in M. A. E. Shaban, Advances in Heterocyclic Chemistry 1998, 70, 163. Methoden zur Herstellung der Reste der Formel G-L und Z sind den bereits genannten Druckschriften, in US-A-5.731.432, in M.D. Erion et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 308 sowie in den Herstellungsbeispielen (siehe weiter unten).

Mit den in den vorstehenden Verfahrensvarianten bezeichneten "inerten Lösungsmitteln" sind jeweils Lösungsmittel gemeint, die unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen inert sind, jedoch nicht unter beliebigen

Reaktionsbedingungen inert sein müssen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), deren Tautomeren, Wasseradditionsverbindungen und deren Salze werden im folgenden zusammengefaßt als "Verbindungen (I)" oder "erfindungsgemäße Verbindungen" bezeichnet.

Eine Kollektion aus Verbindungen (I), die nach den obengenannten Verfahren synthetisiert werden können, können zusätzlich in parallelisierter Weise hergestellt werden, wobei dies in manueller, teilweise automatisierter oder vollständig automatisierter Weise geschehen kann. Dabei ist es möglich, sowohl die Reaktionsdurchführung, die Aufarbeitung oder die Reinigung der Produkte bzw. Zwischenstufen zu automatisieren. Insgesamt wird hierunter eine Vorgehensweise verstanden, wie sie beispielsweise durch S. H. DeWitt in "Annual Reports in Combinatorial Chemistry and Molecular Diversity: Automated Synthesis", Band 1, Verlag Escom, 1997, Seite 69 bis 77 beschrieben wird.

Zur parallelisierten Reaktionsdurchführung und Aufarbeitung können eine Reihe von im Handel erhältlichen Geräten verwendet werden wie sie beispielsweise von den Firmen Stem Corporation, Woodrolfe Road, Tollesbury, Essex, CM9 8SE, England oder H + P Labortechnik GmbH, Bruckmannring 28, 85764

Oberschleißheim, Deutschland angeboten werden. Für die parallelisierte Aufreinigung von Verbindungen (I) oder von bei der Herstellung anfallenden Zwischenprodukten stehen unter anderem Chromatographieapparaturen zur Verfügung, beispielsweise der Firma ISCO, Inc., 4700 Superior Street, Lincoln, NE 68504, USA. Die aufgeführten Apparaturen ermöglichen eine modulare Vorgehensweise, bei der die einzelnen Arbeitsschritte automatisiert sind, zwischen den Arbeitsschritten jedoch manuelle Operationen durchgeführt werden müssen. Dies kann durch den Einsatz von teilweise oder vollständig integrierten Automationssystemen umgangen werden, bei denen die jeweiligen Automationsmodule beispielsweise von Robotern bedient werden. Derartige Automationsysteme können zum Beispiel von der Firma Zymark Corporation,

Zymark Center, Hopkinton, MA 01748, USA bezogen werden.

Neben den beschriebenen Methoden kann die Herstellung von Verbindungen (I) vollständig oder partiell durch Festphasen unterstützte Methoden erfolgen. Zu diesem Zweck werden einzelne Zwischenstufen oder alle Zwischenstufen der

Synthese oder einer für die entsprechende Vorgehensweise angepaßten Synthese an ein Syntheseharz gebunden. Festphasen unterstützte Synthesemethoden sind in der Fachliteratur hinreichend beschrieben, z. B. Barry A. Bunin in "The

Combinatorial Index", Verlag Academic Press, 1998

Die Verwendung von Festphasen unterstützten Synthesemethoden erlaubt eine Reihe von literaturbekannten Protokollen, die wiederum manuell oder automatisiert ausgeführt werden können. Zum Beispiel kann die "Teebeutelmethode" (Houghten, US 4.631.211; Houghten et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 1985, 82, 5131 - 5135) mit Produkten der Firma IRORI, 11149 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037,

USA teilweise automatisiert werden. Die Automatisierung von Festphasen unterstützter Parallelsynthese gelingt beispielsweise durch Apparaturen der Firmen Argonaut Technologies, Inc., 887 Industrial Road, San Carlos, CA 94070, USA oder MultiSynTech GmbH, Wullener Feld 4, 58454 Witten, Deutschland

Die Herstellung gemäß der hier beschriebenen Verfahren liefert Verbindungen (I) in Form von Substanzkollektionen oder -bibliotheken. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Bibliotheken der Verbindungen (I), die mindestens zwei Verbindungen (I) enthalten und deren Vorprodukten

Die Verbindungen (I) hemmen die Aktivität des Enzyms AMPDA, wie sie in höheren Lebewesen, unter anderem Mensch, Tier und Pflanzen vorkommen, direkt oder zumindest indirekt unter physiologischen Bedingungen, wo sie als Vorstufen von direkten wirkenden Enzyminhibitoren in letztere umgewandelt werden. Viele Verbindungen (I) hemmen nach Applikation unter physiologischen Bedingungen auch das Enzym ADA, das in Mensch und Tier nachweislich vorkommt. Unter physiologischen Bedingungen sind nicht nur Bedingungen in vivo, sondern

allgemein solche umfaßt, bei denen Phosphorylierungen und Hydrolysen ablaufen können.

Die Enzyme der unterschiedlichen Organismen haben die Substrate

Adenosinmonophosphat bzw. Adenosin gemeinsam. Im Allgemeinen weisen die

Enzyme AMPDA oder ADA in Abhängigkeit der Organismen jedoch Unterschiede in der Aminosäuresequenz und damit der Struktur auf. Die Verbindungen (I) hemmen direkt oder indirekt die Enzyme AMPDA und ADA in verschiedenen Arten von Lebewesen. Beispielsweise können Hemmwirkungen nach Standardmethoden für

Enzymtests an den Enzymen AMPDA oder ADA beobachtet werden, die aus Geweben von Kaninchen oder Rindern stammen. Ebenso werden Hemmwirkungen an AMPDA beobachtet, die aus Pflanzenarten wie der Erbse gewonnen worden

sind. Inhibitionen von 50 Prozent der Enzymaktivität liegen dabei in der Regel bei einer Konzentrationen (IC_{50}) von bis zu 1000 $\mu\text{mol/l}$, vorzugsweise bis zu 500 $\mu\text{mol/l}$, insbesondere bis zu 50 $\mu\text{mol/l}$.

Durch die Hemmung des Enzyms und durch gegebenenfalls weitere, im Detail noch unbekannte Eigenschaften der einzelnen Verbindungen (I) werden biologische Wirkungen der Verbindungen (I) in einem breiten Anwendungsfeld beobachtet

Die direkte oder indirekte Inhibitorwirkung (Enzymhemmung) kann beispielsweise zur Bekämpfung von unerwünschtem Pflanzenwuchs oder zur Bekämpfung von Schädlingen in Nutzpflanzenkulturen, die gegenüber dem Inhibitor natürlicherweise tolerant sind oder durch besondere Maßnahmen wie Mutation und Selektion der toleranten Mutanten oder mittels der Gentechnik als tolerante

Pflanzen erhalten worden sind

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der Verbindungen (I) als Herbizide für den Einsatz in Landwirtschaft, Gartenbau oder industriellem Bereich im nichtselektiven oder selektiven Einsatz. Dies schließt beispielsweise auch eine Anwendung zur Bekämpfung von unerwünschtem Pflanzenwuchs in

Plantagen wie Obst-, Kautschuk oder Ölbäumplantagen oder auf Nichtkulturland wie Wegen, Plätzen, Pflasterzwischenräumen, Bahndämmen usw. ein.

- Die Verbindungen (I) weisen eine ausgezeichnete herbizide Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum wirtschaftlich wichtiger mono- und dikotyler Schadpflanzen auf. Auch schwer bekämpfbare perennierende Unkräuter, die aus Rhizomen, Wurzelstocken oder anderen Dauerorganen austreiben, werden durch die Wirkstoffe gut erfaßt. Dabei ist es gleichgültig, ob die Substanzen im Vorsaatz-, Vorauf- oder Nachaufverfahren ausgebracht werden.

Im einzelnen seien beispielhaft einige Vertreter der mono- und dikotylen

- 0 Unkrautflora genannt, die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen kontrolliert werden können, ohne daß durch die Nennung eine Beschränkung auf bestimmte Arten erfolgen soll.

Auf der Seite der monokotylen Unkrautarten werden z. B. Avena, Lolium,

- 5 Alopecurus, Phalaris, Echinochloa, Digitaria, Setaria sowie Cyperusarten aus der annuellen Gruppe und auf seiten der perennierenden Spezies Agropyron, Cynodon, Imperata sowie Sorghum und auch ausdauernde Cyperusarten gut erfaßt.

Bei dikotylen Unkrautarten erstreckt sich das Wirkungsspektrum auf Arten wie z. B. Galium, Viola, Veronica, Lamium, Stellaria, Amaranthus, Sinapis, Ipomoea, Matricaria, Abutilon und Sida auf der annuellen Seite sowie Convolvulus, Cirsium, Rumex und Artemisia bei den perennierenden Unkräutern.

- 0 Unter den spezifischen Kulturbedingungen im Reis vorkommende Unkräuter wie z. B. Sagittaria, Alisma, Eleocharis, Scirpus und Cyperus werden von den erfindungsgemäßen Wirkstoffen ebenfalls hervorragend bekämpft.

- 5 Werden die erfindungsgemäßen Verbindungen vor dem Keimen auf die Erdoberfläche appliziert, so wird entweder das Auflaufen der Unkrautkeimlinge vollständig verhindert oder die Unkräuter wachsen bis zum Keimblattstadium heran, stellen jedoch dann ihr Wachstum ein und sterben schließlich nach Ablauf von drei bis vier Wochen vollkommen ab.

- 0 Bei Applikation der Wirkstoffe auf die grünen Pflanzenteile im Nachaufverfahren

- tritt ebenfalls sehr rasch nach der Behandlung ein drastischer Wachstumsstopp ein und die Unkrautpflanzen bleiben in dem zum Applikationszeitpunkt vorhandenen Wachstumsstadium stehen oder sterben nach einer gewissen Zeit ganz ab, so daß auf diese Weise eine für die Kulturpflanzen schädliche Unkrautkonkurrenz sehr früh und nachhaltig beseitigt wird.

Obgleich die erfindungsgemäßen Verbindungen eine ausgezeichnete herbizide Aktivität gegenüber mono- und dikotylen Unkräutern aufweisen, werden bei einzelnen Verbindungen Kulturpflanzen wirtschaftlich bedeutender Kulturen wie z. B. Weizen, Gerste, Roggen, Reis, Mais, Zuckerrübe, Baumwolle und Soja nur unwesentlich oder gar nicht geschädigt. Diese Verbindungen eignen sich aus diesen Gründen sehr gut zur selektiven Bekämpfung von unerwünschtem Pflanzenwuchs in landwirtschaftlichen Nutzpflanzen.

- 15 Darüberhinaus weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen hervorragende wachstumsregulatorische Eigenschaften bei Kulturpflanzen auf. Sie greifen regulierend in den pflanzeneigenen Stoffwechsel ein und können damit zur gezielten Beeinflussung von Pflanzeninhaltsstoffen und zur Ernteerleichterung wie z. B. durch Auslösen von Desikkation und Wuchsstauchung eingesetzt werden. Desweiteren eignen sie sich auch zur generellen Steuerung und Hemmung von unerwünschtem vegetativen Wachstum, ohne dabei die Pflanzen abzutöten. Eine Hemmung des vegetativen Wachstums spielt bei vielen mono- und dikotylen Kulturen eine große Rolle, da das Lagern hierdurch verringert oder völlig verhindert werden kann.

- 25 Aufgrund ihrer herbiziden und pflanzenwachstumsregulatorischen Eigenschaften können die Verbindungen (I) auch zur Bekämpfung von Schadpflanzen in Kulturen von bekannten oder noch zu entwickelnden gentechnisch veränderten Pflanzen eingesetzt werden. Die transgenen Pflanzen zeichnen sich in der Regel durch besondere vorteilhafte Eigenschaften aus, beispielsweise durch Resistenzen gegenüber bestimmten Pestiziden, vor allem bestimmten Herbiziden, Resistenzen

gegenüber Pflanzenkrankheiten oder Erregern von Pflanzenkrankheiten wie bestimmten Insekten oder Mikroorganismen wie Pilzen, Bakterien oder Viren. Andere besondere Eigenschaften betreffen z. B. das Erntegut hinsichtlich Menge, Qualität, Lagerfähigkeit, Zusammensetzung und spezieller Inhaltsstoffe. So sind transgene Pflanzen mit erhöhtem Stärkegehalt oder veränderter Qualität der Stärke oder solche mit anderer Fettsäurezusammensetzung des Ernteguts bekannt.

Bevorzugt ist die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) in

wirtschaftlich bedeutenden transgenen Kulturen von Nutzpflanzen, z. B. von Getreide wie Weizen, Gerste, Roggen, Hafer, Hirse, Reis, Maniok und Mais oder auch Kulturen von Zuckerrübe, Baumwolle, Soja, Raps, Kartoffel, Tomate, Erbse und anderen Gemüsesorten.

Vorzugsweise können die Verbindungen (I) als Herbizide in Nutzpflanzenkulturen eingesetzt werden, welche gegenüber den phytotoxischen Wirkungen der Herbizide resistent sind bzw. gentechnisch resistent gemacht worden sind.

Herkömmliche Wege zur Herstellung neuer Pflanzen, die im Vergleich zu bisher vorkommenden Pflanzen modifizierte Eigenschaften aufweisen, bestehen beispielsweise in klassischen Züchtungsverfahren und der Erzeugung von

Mutanten. Alternativ können neue Pflanzen mit veränderten Eigenschaften mit Hilfe gentechnischer Verfahren erzeugt werden (siehe z. B. EP-A-0221044, EP-A-0131624). Beschrieben wurden beispielsweise in mehreren Fällen

gentechnische Veränderungen von Kulturpflanzen zwecks Modifikation der in den Pflanzen synthetisierten Stärke (z. B. WO 92/11376, WO 92/14827, WO 91/19806),

transgene Kulturpflanzen, welche gegen bestimmte Herbizide vom Typ Glufosinate (vgl. z. B. EP-A-0242236, EP-A-242246) oder Glyphosate (WO 92/00377) oder der Sulfonylharnstoffe (EP-A-0257993, US-A-5013659) resistent sind,

transgene Kulturpflanzen, beispielsweise Baumwolle, mit der Fähigkeit *Bacillus thuringiensis*-Toxine (Bt-Toxine) zu produzieren, welche die

Pflanzen gegen bestimmte Schädlinge resistent machen (EP-A-0142924 EP-A-0193259)

transgene Kulturpflanzen mit modifizierter Fettsäurezusammensetzung (WO 91/13972)

Zahlreiche molekularbiologische Techniken, mit denen neue transgene Pflanzen mit veränderten Eigenschaften hergestellt werden können, sind im Prinzip bekannt, siehe z. B. Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning*, A Laboratory Manual 2. Aufl. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, oder Winnacker

"Gene und Klone", VCH Weinheim 2. Auflage 1996 oder Christou, "Trends in Plant Science" 1 (1996) 423-431)

Für derartige gentechnische Manipulationen können Nucleinsäuremoleküle in Plasmide eingebracht werden, die eine Mutagenese oder eine Sequenzveränderung durch Rekombination von DNA-Sequenzen erlauben. Mit Hilfe der obengenannten Standardverfahren können z. B. Basenaustausche vorgenommen. Teilsequenzen entfernt oder natürliche oder synthetische Sequenzen hinzugefügt werden. Für die Verbindung der DNA-Fragmente untereinander können an die Fragmente Adaptoren oder Linker angesetzt werden.

Die Herstellung von Pflanzenzellen mit einer verringerten Aktivität eines Genprodukts kann beispielsweise erzielt werden durch die Expression mindestens einer entsprechenden antisense RNA, einer sense RNA zur Erzielung eines Cosuppressionseffektes oder die Expression mindestens eines entsprechend konstruierten Ribozyms, das spezifisch Transkripte des obengenannten Genprodukts spaltet.

Hierzu können zum einen DNA-Moleküle verwendet werden, die die gesamte codierende Sequenz eines Genprodukts einschließlich eventuell vorhandener flankierender Sequenzen umfassen, als auch DNA-Moleküle, die nur Teile der codierenden Sequenz umfassen, wobei diese Teile lang genug sein müssen, um in

den Zellen einen antisense-Effekt zu bewirken. Möglich ist auch die Verwendung von DNA-Sequenzen, die einen hohen Grad an Homologie zu den codierten Sequenzen eines Genprodukts aufweisen, aber nicht vollkommen identisch sind. Bei der Expression von Nucleinsäuremolekülen in Pflanzen kann das synthetisierte Protein in jedem beliebigen Kompartiment der pflanzlichen Zelle lokalisiert sein. Um aber die Lokalisation in einem bestimmten Kompartiment zu erreichen, kann z. B. die codierende Region mit DNA-Sequenzen verknüpft werden, die die Lokalisierung in einem bestimmten Kompartiment gewährleisten. Derartige Sequenzen sind dem Fachmann bekannt (siehe beispielsweise Braun et al., EMBO J. 11 (1992), 3219-3227; Wolter et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85 (1988), 846-850; Sonnwald et al., Plant J. 1 (1991), 95-106).

Die transgenen Pflanzenzellen können nach bekannten Techniken zu ganzen Pflanzen regeneriert werden. Bei den transgenen Pflanzen kann es sich prinzipiell um Pflanzen jeder beliebigen Pflanzenspezies handeln, d.h. sowohl monokotyle als auch dikotyle Pflanzen.

So sind transgene Pflanzen erhältlich, die veränderte Eigenschaften durch Überexpression, Suppression oder Inhibierung homologer (= natürlicher) Gene oder Gensequenzen oder Expression heterologer (= fremder) Gene oder Gensequenzen aufweisen.

Vorzugsweise können die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) in transgenen Kulturen eingesetzt werden, welche gegen Herbizide aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe, Glufosinate-ammonium oder Glyphosate-isopropylammonium und analoge Wirkstoffe resistent sind.

Bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe in transgenen Kulturen treten neben den in anderen Kulturen zu beobachtenden Wirkungen gegenüber Schadpflanzen oftmals Wirkungen auf, die für die Applikation in der jeweiligen transgenen Kultur spezifisch sind, beispielsweise ein verändertes oder speziell

erweitertes Unkrautspektrum, das bekämpft werden kann, veränderte Aufwandmengen, die für die Applikation eingesetzt werden können, vorzugsweise gute Kombinierbarkeit mit den Herbiziden, gegenüber denen die transgene Kultur resistent ist, sowie Beeinflussung von Wuchs und Ertrag der transgenen Kulturpflanzen.

Gegenstand der Erfindung ist deshalb auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) als Herbizide zur Bekämpfung von Schadpflanzen in transgenen Kulturpflanzen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form von Spritzpulvern, emulgierbaren Konzentraten, versprühbaren Lösungen, Staubmitteln oder Granulaten in den üblichen Zubereitungen angewendet werden. Gegenstand der Erfindung sind deshalb auch Herbizide und pflanzenwachstumsregulierende Mittel, die Verbindungen (I) enthalten.

Die Verbindungen (I) können als agrochemische Mittel auf verschiedene Art formuliert werden, je nachdem welche biologischen und/oder chemisch-physikalischen Parameter vorgegeben sind. Als Formulierungsmöglichkeiten kommen beispielsweise in Frage: Spritzpulver (WP), wasserlösliche Pulver (SP), wasserlösliche Konzentrate, emulgierbare Konzentrate (EC), Emulsionen (EW), wie Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen, versprühbare Lösungen, Suspensionskonzentrate (SC), Dispersionen auf Öl- oder Wasserbasis, olmschbare Lösungen, Kapselsuspensionen (CS), Staubmittel (DP), Beizmittel, Granulate für die Streu- und Bodenapplikation, Granulate (GR) in Form von Mikro-Sprüh-, Aufzugs- und Adsorptionsgranulaten, wasserdispersierbare Granulate (WG), wasserlösliche Granulate (SG), ULV-Formulierungen, Mikrokapseln und Wachse.

25

Diese einzelnen Formulierungstypen sind im Prinzip bekannt und werden beispielsweise beschrieben in: Winnacker-Kuchler: "Chemische Technologie", Band 7, C. Hauser Verlag München, 4. Aufl. 1986, Wade van Valkenburg

30

"Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying" Handbook, 3rd Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

Die notwendigen Formulierungshilfsmittel wie Inertmaterialien, Tenside,

- 5 Lösungsmittel und weitere Zusatzstoffe sind ebenfalls bekannt und werden beispielsweise beschrieben in: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2nd Ed., Darland Books, Caldwell N.J., H. v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2nd Ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2nd Ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte", Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976, Winnacker-Kuchler, "Chemische Technologie", Band 7, C. Hauser Verlag München, 4. Aufl. 1986

Auf der Basis dieser Formulierungen lassen sich auch Kombinationen mit anderen pestizid wirksamen Stoffen, wie z.B. Insektiziden, Akariziden, Herbiziden, Fungiziden, sowie mit Safenern, Düngemitteln und/oder Wachstumsregulatoren herstellen, z.B. in Form einer Fertigformulierung oder als Tankmix.

Spritzpulver sind in Wasser gleichmäßig dispergierbare Präparate, die neben dem Wirkstoff außer einem Verdünnungs- oder Inertstoff noch Tenside ionischer und/oder nichtionischer Art (Netzmittel, Dispergiermittel), z.B. polyoxyethylierte Alkylphenole, polyoxyethylierte Fettalkohole, polyoxyethylierte Fettamine, Fettalkoholpolyglykolethersulfate, Alkansulfonate, Alkylbenzolsulfonate, Igininsulfonsaures Natrium, 2,2'-dinaphthylmethan-6,6'-disulfonsaures Natrium, dibutylnaphthalin-sulfonsaures Natrium oder auch oleoilylmethyltaurinsauras Natrium enthalten. Zur Herstellung der Spritzpulver werden die herbiziden Wirkstoffe beispielsweise in üblichen Apparaturen wie Hammermühlen, Gebläsemühlen und Luftstrahlmühlen feingemahlen und gleichzeitig oder anschließend mit den Formulierungshilfsmitteln vermischt.

Emulgierbare Konzentrate werden durch Auflösen des Wirkstoffes in einem organischen Lösungsmittel z.B. Butanol, Cyclohexanon, Dimethylformamid, Xylol oder auch höher siedenden Aromaten oder Kohlenwasserstoffen oder Mischungen der organischen Lösungsmittel unter Zusatz von einem oder mehreren Tensiden ionischer und/oder nichtionischer Art (Emulgatoren) hergestellt. Als Emulgatoren können beispielsweise verwendet werden: Alkylarylsulfonsaure Calcium-Salze wie Ca-dodecylbenzolsulfonat oder nichtionische Emulgatoren wie Fettsäurepolyglykolester, Alkylarylpolyglykolether, Fettalkoholpolyglykolether, Propylenoxid-Ethylenoxid-Kondensationsprodukte, Alkylpolyether, Sorbitanester wie z.B. Sorbitanfettsäureester oder Polyoxethylensorbitanester wie z.B. Polyoxyethylensorbitanfettsäureester.

Staubemittel erhält man durch Vermahlen des Wirkstoffes mit fein verteilten festen Stoffen, z.B. Talkum, natürlichen Tonen, wie Kaolin, Bentonit und Pyrophyllit, oder Diatomeenerde.

Suspensionskonzentrate können auf Wasser- oder Ölbasis sein. Sie können beispielsweise durch Naß-Vermahlung mittels handelsüblicher Perlmühlen und gegebenenfalls Zusatz von Tensiden, wie sie z.B. oben bei den anderen Formulierungstypen bereits aufgeführt sind, hergestellt werden.

Emulsionen, z.B. Öl-in-Wasser-Emulsionen (EW), lassen sich beispielsweise mittels Rührern, Kolloidmühlen und/oder statischen Mischern unter Verwendung von wäßrigen organischen Lösungsmitteln und gegebenenfalls Tensiden, wie sie z.B. oben bei den anderen Formulierungstypen bereits aufgeführt sind, herstellen.

Granulate können entweder durch Verdüsen des Wirkstoffes auf adsorptionsfähiges, granuliertes Inertmaterial hergestellt werden oder durch Aufbringen von Wirkstoffkonzentraten mittels Klebemitteln, z.B. Polyvinylalkohol, polyacrylsaurem Natrium oder auch Mineralölen, auf die Oberfläche von

Trägerstoffen wie Sand, Kaolinite oder von granuliertem Inertmaterial. Auch können geeignete Wirkstoffe in der für die Herstellung von Düngemittelgranulaten üblichen Weise - gegebenenfalls in Mischung mit Düngemitteln - granuliert werden.

- 5 Wasserdispersierbare Granulate werden in der Regel nach den üblichen Verfahren wie Sprühtrocknung, Wirbelbett-Granulierung, Teller-Granulierung, Mischung mit Hochgeschwindigkeitsmischern und Extrusion ohne festes Inertmaterial hergestellt. Zur Herstellung von Teller-, Fließbett-, Extruder- und Sprühgranulate siehe z.B. Verfahren in "Spray-Drying Handbook" 3rd ed 1979, G. Goodwin Ltd., London, J.E. Browning "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, Seiten 147 ff, "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5th Ed., McGraw-Hill, New York 1973, S. 8-57.

Für weitere Einzelheiten zur Formulierung von Pflanzenschutzmitteln siehe z.B.

- 5 G.C. Klingman, "Weed Control as a Science", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, Seiten 81-96 und J.D. Freyer, S.A. Evans, "Weed Control Handbook", 5th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968, Seiten 101-103.

Die agrochemischen Zubereitungen enthalten in der Regel 0,1 bis 99 Gew.-%,

- insbesondere 0,1 bis 95 Gew.-%, Verbindung (I) (Wirkstoff) oder ein Gemisch des 0 Wirkstoffs mit weiteren Wirkstoffen.

In Spritzpulvern beträgt die Wirkstoffkonzentration z.B. etwa 10 bis 90 Gew.-%, der Rest zu 100 Gew.-% besteht aus üblichen Formulierungsbestandteilen. Bei emulgierbaren Konzentrationen kann die Wirkstoffkonzentration etwa 1 bis 90,

- vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-% betragen. Staubförmige Formulierungen enthalten 1 bis 30 Gew.-% Wirkstoff, vorzugsweise meistens 5 bis 20 Gew.-% an Wirkstoff, versprühbare Lösungen enthalten etwa 0,05 bis 80, vorzugsweise 2 bis 50 Gew.-% Wirkstoff. Bei wasserdispersierbaren Granulaten hängt der Wirkstoffgehalt zum Teil davon ab, ob die wirksame Verbindung flüssig oder fest vorliegt und welche Granulierungsmittel, Füllstoffe usw. verwendet werden. Bei den in Wasser dispergierbaren Granulaten liegt der Gehalt an Wirkstoff beispielsweise zwischen 1 und 95 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 10 und 80 Gew.-%.

Daneben enthalten die genannten Wirkstoffformulierungen gegebenenfalls die jeweils üblichen Haft-, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Penetrations-, Konservierungs-, Frostschutz- und Lösungsmittel, Füll-, Träger- und Farbstoffe, Entschäumer, Verdunstungshemmer und den pH-Wert und die Viskosität beeinflussende Mittel.

- 5 Als Kombinationspartner für die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Mischungsformulierungen oder im Tank-Mix sind beispielsweise bekannte Wirkstoffe einsetzbar, wie sie in z.B. aus Weed Research 26, 441-445 (1986), oder "The Pesticide Manual", 10th edition, The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry, 1994 und dort zitierte Literatur beschrieben sind. Als literaturbekannte Herbizide, die mit den Verbindungen der Formel (I) kombiniert werden können, sind z.B. folgende Wirkstoffe zu nennen (Anmerkung: Die Verbindungen sind entweder mit dem "common name" nach der International Organization for Standardization (ISO) oder mit dem chemischen Namen, ggf. zusammen mit einer üblichen Codenummer bezeichnet):

- 20 acetochlor, acifluorfen, acetonifen, AKH 7088, d.h. [[1-[5-[2-Chloro-4-(trifluoromethyl)-phenoxy]-2-nitrophenyl]-2-methoxyethylidene] amino] oxy]-essigsäure und -essigsäuremethylester, alachlor, alloxymid, ametryn, amidosulfuron, amitrol, AMS, d.h. Ammoniumsulfamat, anilofos, asulam, atrazin, azimsulfuron (DPX-A8947), aziprotin, barban, BAS 516 H, d.h. 5-Fluor-2-phenyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on, benazolin, benfluralin, bentfuresate, bensulfuron-methyl, bensulide, bentazone, benzoferap, benzofluor, benzoxyprop-ethyl, benzthiazuron, bialaphos, bifenox, bromacil, bromobutide, bromofenoxim, bromoxynil, bromuron, buminafos, busoxinone, butachlor, butamifos, butenachlor, buthidazole, butralin, butylate, cafenstrole (CH-900), carbetamide, cafentrazone (ICI-A0051), CDAA, d.h. 2-Chlor-N,N-di-2-propenylacetamid, CDEC, d.h. Diethyldithiocarbaminsäure 2-chlorallylester, chlomefthoxyfen, chloramben, chlorazifop-butyl, chlormesulon (ICI-A0051), chlorbromuron, chlorbutafam, chlorfenac, chlorflurecol-methyl, chloridazon, chlorimuron ethyl, chlornitrofen, chlorotoluron, chloroxuron, chlorpropham,

chiorsulfuron, chlorthal-dimethyl, chlorthiamid, cinmethylin, cinosulfuron, clethodim, clodinafop und dessen Esterderivate (z.B. clodinafop-propargyl); clomazone, clomeprop, cloproxydim, clopyralid, cumyluron (JC 940); cyanazine, cycloate, cyclosulfamuron (AC 104); cycloxydim, cycluron, cyhalofop und dessen Esterderivate (z.B. Butylester, DEH-112); cyperquat, cyprazine, cyprazole; daimuron, 2,4-DB, dalapon, desmedipham, desmetryn, di-allate, dicamba, dichlobenil, dichlorprop, diclofop und dessen Ester wie diclofop-methyl; diethalyl, difenoxuron, difenzoquat, diflufenican, dimefuron, dimethachlor, dimethametryn, dimethenamid (SAN-582H); dimethazone, clomazon, dimethipin; dimetrasulfuron, dinitramine, dinoseb, dinoterb, diphenamid, dipropetryn; diquat, dithiopyr, diuron; DNOC, eglinazone-ethyl, EL 77, d.h. 5-Cyano-1-(1,1-dimethylethyl)-N-methyl-1H-pyrazole-4-carboxamid; endothal, EPTC; esprocarb, ethafluralin; ethametsulfuron-methyl; ethidimuron; ethiozin; ethofumesate, F5231, d.h. N-[2-Chlor-4-fluor-5-[4-(3-fluorpropyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl]-phenyl]-ethansulfonamid, ethoxyfen und dessen Ester (z.B. Ethylester, HN-252); etobenzanid (HW 52); fenoprop, fenoxan, fenoxaprop und fenoxaprop-P sowie deren Ester, z.B. fenoxaprop-P-ethyl und fenoxaprop-ethyl; fenoxymid, fenuron, flamprop-methyl, flazasulfuron, fluzafop und fluzafop-P und deren Ester, z.B. fluzafop-butyl und fluzafop-P-butyl; fluchloralin, flumetsulam, flumeturon; flumiclorac und dessen Ester (z.B. Pentylester, S-23031); flumioxazin (S-482); flumipropyn, flupoxam (KNW-739); fluorodifen, fluoroglycofen-ethyl; fluproacil (UBIC-4243); fluridone, fluorchloridone; fluroxypry, flurtamone, fomesafen, fosamine, furyloxyfen, glufosinate, glyphosate, halosafen, halosulfuron und dessen Ester (z.B. Methylester, NC-319), haloxyfop und dessen Ester, haloxyfop-P (= R-haloxyfop) und dessen Ester, hexazinone, imazamethabenz-methyl; imazapyr; imazaquin und Salze wie das Ammoniumsalz; imazethamethapyr; imazethapyr; imazosulfuron, ioxylin; isocarbamid; isopropalin, isoproturon; isouron, isoxaben; isoxapyrifop; karbutilate, lactofen; lenacil; linuron, MCPA; MCPB, mecoprop; mefenacet, mefluidid, metamluron, metazachlor, methabenzthiazuron, metham; methazole, methoxyphenone, methylidymron; metabenzuron, methobenzuron; metabromuron, metolachlor; metosulam (XRD 511); metoxuron; metribuzin;

metasulfuron-methyl; MH; molinate, monalide; monocarbamide dihydrogensulfate, monolinuron; monuron, MT 128, d.h. 6-Chlor-N-(3-chlor-2-propenyl)-5-methyl-N-phenyl-3-pyridazinamin, MT 5950, d.h. N-[3-Chlor-4-(1-methylethyl)-phenyl]-2-methylpentanamid; naproanilide, napropamide, naptalam, NC 310, d.h. 4-(2,4-dichlorbenzoyl)-1-methyl-5-benzoyloxy-pyrazol, neburon, nicosulfuron, nipyraclorphen, nitralin; nitrofen; nitrofluorfen; norflurazon, orbencarb, oryzalin, oxadiargyl (RP-020630); oxadiazon; oxyfluorfen, paraquat, pebulate, pendimethalin, perfluidone, phenisopham, phenmedipham, picloram; piperophos, piribulcarb, pirifenop-butyl, pretilachlor, primisulfuron-methyl, procvazine, prodiamine, profluralin; proglinazine-ethyl; prometon; prometryn, propachlor, propanil, propaquizafop und dessen Ester; propazine, propham, propisochlor, propyzamide, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfuron (CGA-152005), prynachlor, pyrazolinat, pyrazon, pyrazosulfuron-ethyl, pyrazoxyfen; pyridate; pyriothiobac (KIH-2031); pyroxofop und dessen Ester (z.B. Propargylester), quinclofac, quinmerac, quinofof und dessen Esterderivate, quizalofop und quizalofop-P und deren Esterderivate z.B. quizalofop-ethyl; quizalofop-P-terfuryl und -ethyl; renniduron, rimsulfuron (DPX-E 9636); S 275, d.h. 2-[4-Chlor-2-fluor-5-(2-propynyloxy)-phenyl]-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol, secbumeton, sethoxymid, siduron, simazine, simetryn, SN 106279, d.h. 2-[[7-[2-Chlor-4-(trifluor-methyl)-phenoxy]-2-naphthalenyl]-oxy]-propanensaure und -methylester, sulfentrazon (FMC-97285, F 6285), sulfazuron, sulfometuron-methyl, sulfosate (ICI-A0224); TCA, tebutam (GCP-5544), tebuthiuron, terbacil, terbucarb, terbuchlor; terbumeton; terbuthylazine, terbutryn, TFH 450, d.h. N,N-Diethyl-3-[(2-ethyl-6-methylphenyl)-sulfonyl]-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamid, thenylchlor (NSK-850), thiazafurion; thizopyr (Mon-13200); thidiazimin (SN 24085); thifensulfuron-methyl; thiobencarb; tiocarbazil; tralkoxydim, tri-allate, triasulfuron, triazofenamide, tribenuron-methyl; triclopyr; tridiphane; trietazine; trifluralin; triflursulfuron und Ester (z.B. Methylester, DPX-66037); trimeturon, tsitodef, vernolate, WL 110547, d.h. 5-Phenoxy-1-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-1H-tetrazol, UBH-509, D-489, LS 82-556, KPP-300, NC-324, NC-330, KH-218, DPX-NR189, SC-0774, DOWCO-535, DK-8910, V-53482, PP-600, MBH-001, KIH-9201, ET-751, KIH-6127 und KIH-2023

Zur Anwendung werden die in handelsüblicher Form vorliegenden Formulierungen gegebenenfalls in üblicher Weise verdünnt z.B. bei Spritzpulvern, emulgierbaren Konzentraten. Dispersionen und wasserdispersierbaren Granulaten mittels Wasser. Staubförmige Zubereitungen, Boden- bzw. Streugranulate sowie versprühbare Lösungen werden vor der Anwendung üblicherweise nicht mehr mit weiteren inerten Stoffen verdünnt.

Mit den äußeren Bedingungen wie Temperatur, Feuchtigkeit, der Art des verwendeten Herbizids, u.a. variiert die erforderliche Aufwandmenge der Verbindungen (l). Sie kann innerhalb weiter Grenzen schwanken, z.B. zwischen 0,0005 und 10,0 kg/ha oder mehr Aktivsubstanz, vorzugsweise zwischen 0,001 und 3 kg/ha, insbesondere von 0,005 bis 1 kg/ha.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen darüberhinaus auch wertvolle pharmazeutische Wirkungen auf. Es ist bekannt, daß Adenosin und

Adenosinmonophosphat (AMP) bei Erkrankungen des Formenkreises der Durchblutungsstörungen oder der Sauerstoffmangelversorgung (Ischämie) durch Abbau von Adenosintriphosphat in den ischämischen Geweben gebildet wird. Der weitere Metabolismus von AMP durch AMPDA zu Inosinmonophosphat oder von Adenosin durch Adenosindeaminase (ADA) zu Inosin führt zu einer verringerten Adenosinkonzentration im Gewebe, die mit weiteren Krankheitsbildern ursächlich in Verbindung gebracht wird (vgl. z. B. WO-A-94/18200 und dort zitierte Literatur). Inhibitoren der AMPDA oder der ADA können deshalb dazu beitragen, den übermäßigen Abbau von Adenosin zu verringern und damit das Gewebe vor Schädigung zu schützen.

Die erfindungsgemäßen AMPDA Inhibitoren können zur Behandlung einer breiten Palette von klinischen Erscheinungsformen eingesetzt werden, bei denen eine lokale Erhöhung der Adenosinkonzentration im Gewebe hilfreich ist. Beispielsweise sind sie geeignet zur Behandlung kardiovaskulärer Störungen,

beispielsweise Herzinfarkt, Angina pectoris und andere Herzkreislauferkrankungen. Weiter können sie als Analgetika zur Behandlung akuter oder permanenter Schmerzen durch Arthritis, Krebs, Neuralgien, Multiple Sklerose und allgemein Neuropathien eingesetzt werden.

Außerdem eignen sich die Inhibitoren zur Behandlung von Infektionen, beispielsweise solchen, die durch Protozoen oder Würmer hervorgerufen werden. Die Anwendung ist auch sinnvoll in Kombination mit Therapien, welche dem Metabolismus von Purinen und/oder Pyrimidinen betreffen. Solche Therapien schließen Behandlungen mit Antivirumittel wie Acyclovir, Azidothymidin, Dideoxyinosin, Adenosinarabinosid, Dideoxyadenosin und Ribovirin oder Krebsbehandlungsmitteln wie 5-Fluoruracil, Azathiopurin, Dacarbazin, Cytosinarabinosid, Methotrexat, Brendrin, Tiazafurin, 2-Deoxycytosin und 2-Deoxy-2-choradenosin ein.

Ein weiterer Indikationsbereich ist die Behandlung von Alzheimer-Erkrankungen, die mit einem pathologisch erhöhten Gehalt an AMPDA auftreten, vgl. B. Sims et al. Neurobiol. Aging, 9 (1998) 385.

Die direkt oder indirekt wirkenden Inhibitoren können in einem weiten Dosis- und Konzentrationsbereich eingesetzt werden.

Sind die Verbindungen (I) Salze von Verbindungen der Formel (I) eignen sich insbesondere für den Einsatz als pharmazeutische Mittel vor allem physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze. Pharmazeutisch verwendbare Salze, die sich von Verbindungen der Formel (I) mit sauren Gruppen ableiten, sind beispielsweise Alkalimetallsalze, wie Natriumsalze oder Kaliumsalze.

Erdalkalimetallsalze, wie Calciumsalze oder Magnesiumsalze, oder Ammoniumsalze auf Basis von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Ethanolamin, Triethanolamin oder Aminosäuren. Pharmazeutisch verwendbare Salze, die sich von Verbindungen der Formel (I) mit basischen (protonierbaren) Gruppen ableiten, sind beispielsweise Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säuren wie Salze mit

Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäuren, Oxalsäure, Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Salicylsäure, Benzoesäure, Ameisensäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, 5 Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Apfelsäure, Sulfaminsäure, Phenylpropionsäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Isonicotinsäure, Zitronensäure, Adipinsäure usw.

Enthalten die Verbindungen der Formel (I) gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze oder Betaine (Zwitterionen) zu der Erfindung. Die Salze können aus den Verbindungen der Formel (I) nach den bereits oben erwähnten Verfahren hergestellt werden. Unter physiologisch verträglichen Salzen von Verbindungen der Formel (I) werden beispielsweise deren organische als auch anorganische Salze, wie sie in Remington's Pharmaceutical Sciences (17. Auflage, Seite 1418 (1985)) beschrieben sind, verstanden. Aufgrund der physikalischen und chemischen Stabilität und der Löslichkeit sind für saure Gruppen unter anderem Natrium-, Kalium-, Calcium- und Ammoniumsalze bevorzugt, für basische Gruppen sind unter anderem Salze der Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder von Carbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie z.B. Essigsäure, Zitronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, 10 Fumarsäure, Weinsäure und p-Toluolsulfonsäure bevorzugt.

Die Verbindungen (I) können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen (I) zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Herstellung von Medikamenten dafür. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung (I) neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 99 Gewichtsprozent, bevorzugt 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Verbindungen (I). Die

Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen (I) zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Arzneimittel, die eine Verbindung (I) enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen (I) können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

15 Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien-Grundlagen, Tablettenhilfsstoffen, und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiemittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, 20 Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchsäure, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewunschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

10 Als pharmazeutische Formulierungen für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes (I) in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel.

15 Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

20 Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs (I) und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab, außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Sangers.

25 Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung (I) bei einem etwa 75 kg schweren Patienten vorzugsweise 0,001 mg/kg bis 50 mg/kg, insbesondere 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis

zu 200 mg pro Tag notwendig werden.

Eine akute Behandlung von Koronarverschlüssen kann beispielsweise durch Infusion einer sterilen wässrigen Lösung des Wirkstoffs oder einer Lösung des Wirkstoffs in isotonischer Kochsalzlösung in die Halsschlagader oder in Herzkranzgefäße bei gelegtem Herzkatheder durchgeführt werden. Die Applikationsrate bei der Infusion ist beispielsweise im Bereich von 1 bis 20 nmol/min/kg Wirkstoff bei einem Infusionsvolumen von 30 ml/h über mehrere Tage

10 In den folgenden Beispielen beziehen sich Mengenangaben (auch Prozentangaben) auf das Gewicht, sofern nichts anderes speziell angegeben ist.

A. Chemische Beispiele

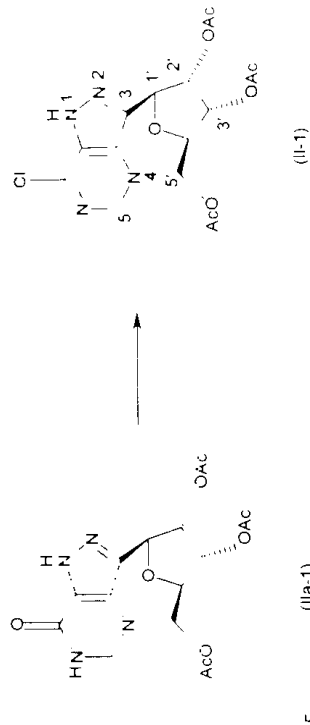
15 Häufig verwendete Abkürzungen in Text, Schemata und Tabellen

Ac	=	COCH ₃	=	Acetyl
Bu	=	Butyl		
t-Bu	=	tertiär-Butyl		
Bz	=	Benzoyl	=	-CO-C ₆ H ₅
Et	=	Ethyl		
Me	=	Methyl		
Ph	=	Phenyl		
Pr	=	Propyl		
i-Pr	=	Isopropyl		
c-Pr	=	Cyclopropyl		
DCC	=	Dicyclohexylcarbodiimid		
DCM	=	Dichlormethan		
DMAP	=	Dimethylaminopyridin		

DMF = Dimethylformamid
 NBA = Nitrobenzylalkohol
 THF = Tetrahydrofuran
 FAB = "Fast atom bombardment" (Ionisierungstechnik f. Massenspektrum)

Beispiel 1

7-Chlor-3-(2',3',5'-tri-O-acetyl- β -D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (II-1)

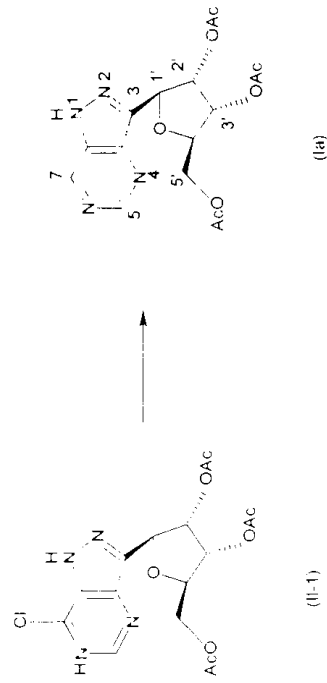


- 5 Eine Mischung aus der Ketoverbindung (IIa-1) (J. Chem. Soc. (C) 1971, 2443) (210 mg, 0.52 mmol) und POCl_3 (3 ml) wurde langsam auf Rückflußtemperatur erhitzt und 30 min bei dieser Temperatur gehalten. Nach Abkühlen auf
- 10 Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt und ein Eis/Wasser-Gemisch (2 ml) zum Rückstand gegeben. Nach Extrahieren mit Essigester (3 x 2 ml), Trocknen über MgSO_4 und Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck erhielt man einen Rückstand, der nach Chromatographie über Kieselgel (Laufmittel 5-10 %iger Essigester in Petrolether) als farbloser Schaum erhalten wurde. Ausbeute: 130 mg, 60 %.
- 15 IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Film/ cm^{-1}) 3235 bw (NH), 3073w, 1747s (C=O, ester), 1607w, 1540s, 1475w, 1447w, 1375s, 1240s, 1173w, 1146w, 1094s, 1049s, 936s, 918s, 866w, 817w, 733s. $^1\text{H-NMR}$: δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 8.86 (1H, s, H-5), 5.98 (1H, t, J 5.5 Hz, H-2'), 5.70 (1H, t, J 5.4 Hz, H-3'), 5.57 (1H, d, J 5.6 Hz, H-1'), 4.53-4.48 (1H, m, H-5a), 4.47-4.42 (1H, m, H-4'), 4.33-4.28 (1H, m, H-5b), 2.15 (3H, s, CH_3), 2.09 (3H, s, CH_3), 2.08 (3H, CH_3).
- 20 Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH^+ , 413.0867, errechnet $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClIN}_4\text{O}_7$, MH , 413.0864.

Beispiel 2

3-(2',3',5'-Tri-O-acetyl-β-D-ribofuranosyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (la)

5 Methode A



Eine Lösung des Chlorids (II-1) (72 mg, 0,18 mmol) in trockenem Ethylacetat wurde mit 5 % Pd/C (20 mg) und MgO (18 mg, 0,45 mmol) versetzt und unter Rühren mit Wasserstoffgas überlagert. Nach Umsetzung des Ausgangsstoffs (II-1) wurde über eine kurze Säule mit Celite filtriert und mit Essigester eluiert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel

3-5 % Essigester in Petrolether) Ausbeute an (la) 46 mg, 70 % d. Th. als farbloser

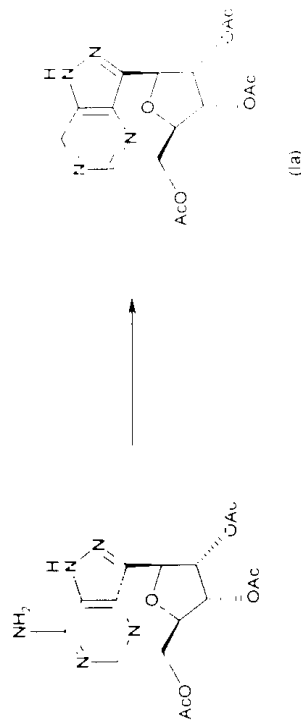
15 Schaum

IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film)/ cm^{-1} 3307 (NH), 3078w, 3035w, 1747s, (C=O, Ester), 1660w, 1644w, 1602w, 1557w, 1479w, 1435w, 1376w, 1240s, 1089s, 1049s, 917w, 778w, 733w. NMR-Spektrum δ_{H} (270 MHz, CDCl_3) 12-10 (1H, bs, NH), 9.20 (1H, s, H-7), 9.09 (1H, s, H-5), 6.00 (1H, t, J=5.3 Hz, H-2'), 5.70 (1H, t, J 5.5 Hz, H-3'), 5.60 (1H, d, J 5.5 Hz, H-1'), 4.47-4.53 (1H, m, H-5a'), 4.42-4.45 (1H, m, H-4'), 4.24-4.30 (1H, m, H-5b'), 2.13 (3H, s, CH_3), 2.07 (3H, s, CH_3), 2.03 (3H, s, CH_3).

Massenspektrum (FAB, NBA) Gefunden MH^+ 379.1267, , errechnet $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_7$,

MH 379.1254

Methode B

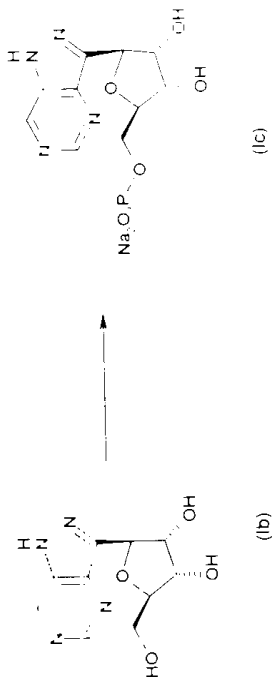


- 5 Eine Mischung aus 2',3',5'-Tri-O-acetyl-formycin A (hergestellt aus Formycin A durch Modifikation der Methode aus Synthesis (1989) 401) (1,1 g, 2,8 mmol) und n-Butyllitrit (2,6 ml, 22 mmol) in THF (30 ml) wird 25 h bei 50°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Die Mischung wurde in EtOH gelöst und nochmals eingeeengt (je 2 mal). Nach Chromatographie an Kieselgel mit 2 % MeOH in DCM erhielt man Verbindung (la) (0,49 g, 46 %), deren Analyse die chemische Identität mit dem Produkt aus Methode A bestätigte.
- 10

Beispiel 4

3-(5'-O-Phosphoryl-β-D-ribofuranosyl)-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-d-natriumsalz (lc)

5



POCl₃ (60 µl, 0.66 mmol) ließ man bei 0°C unter N₂-Gas in eine Suspension von

10 Deaminoformycin A (15 mg, 0.06 mmol) (lb) in trockenem

Phosphorsäuretriethylester (1,5 ml) zutropfen

Nach 1,5 h ergab die Reaktionsmischung eine klare Lösung, nach 15 h wurde

Eiswasser (5 ml) zugegeben, die Mischung mit DCM extrahiert und mit gesättigter

Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Chromatographie der Lösung

über eine "Reverse-Phase"-Säule (Elution mit Wasser) und Abziehen des

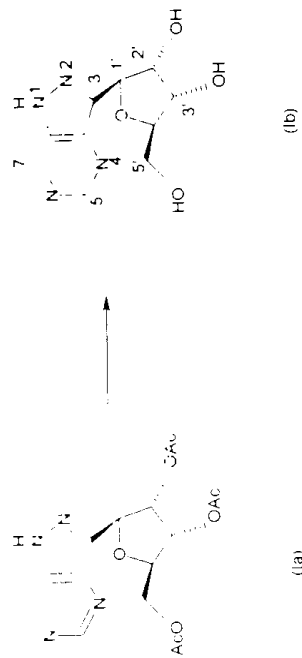
15 Lösungsmittels erhielt man das Titelprodukt (lc) als weißen Feststoff

Massenspektrum (Elektrospray, Positivionen) 377 (MH⁺)

Beispiel 3

3,β-D-Ribofuranosyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin (lb)

5



Eine Lösung des Triacetats (la) (46 mg, 0.12 mmol) in EtOH/NH₃ (4 ml, gesättigt; bei

0°C) wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen und

10 Chromatographie über Kieselgel (Gradientenelution mit 5 bis 10 %igem Methanol

in DCM) ergab die Titelverbindung (lb) als farblose Kristalle (Ausbeute: 30 mg, 98%

d Th.). Schmelzpunkt: 227-228°C aus Ethanol. IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Nujol/cm⁻¹)

3380bw, 3325bw, 3115bw (NH und OH), 1695w, 1617w, 1551w, 1532w, 1287w,

1266w, 1244w, 1242w, 1125w, 1112w, 1099s, 1049s, 1026s, 984w, 930s, 868w,

15 826w, 795w. NMR-Spektrum: δ_{H} (270 MHz, DMSO-d₆ + D₂O) 9.34 (1H, s, H-7), 9.01

(1H, s, H-5), 5.08 (1H, d, J 7.1 Hz, H-1'), 4.58 (1H, dd, J 7.0, 5.3 Hz, H-2'), 4.13 (1H,

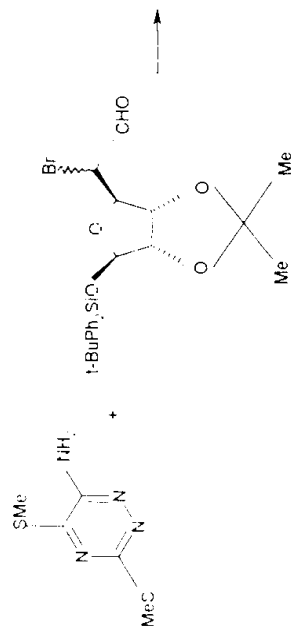
dd, J 5.0, 3.7 Hz, H-3'), 3.95 (1H, q, J 3.7 Hz, H-4'), 3.65 (1H, AB, J 12.2, 4.1 Hz, H-

5a), 3.52 (1H, AB, J 12.0, 4.4 Hz, H-5b'). Massenspektrum: (FAB, NBA):

Gefunden MH⁺ 253.0941. Errechnet: C₁₀H₁₀N₄O₄ MH, 253.0937.

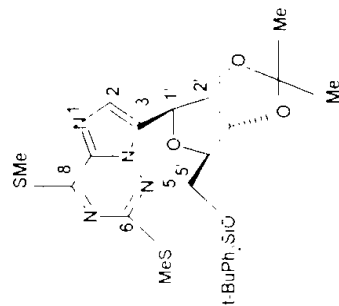
Beispiel 5

6,8-Di((methylthio)-3-(5'-O-tert-butyl(diphenylsilyl)-2',3'-O-isopropylidene-β-D-ribofuranosyl)imidazo[2,1-f]-1,2,4-triazin) (IIla)



(VIIa)

(VIIa)



(IIla)

Methode A

- 3) Eine Mischung des Bromaldehyds (VIIa) (hergestellt analog J. Org. Chem. 48 (1983) 3141, jedoch mit der Si-haltigen Schutzgruppe) (664 mg, 1,25 mmol), des Amins (VIIa) (siehe J. Org. Chem. 48 (1983) 1271) (234 mg, 1,25 mmol) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (208 mg, 1,50 mol) in trockenem Toluol (80 ml) wurde zum Rückfluß erhitzt, wobei das entstehende Wasser azeotrop entfernt wurde

Nach 24 h ließ man auf Raumtemperatur abkühlen und entfernte das Lösungsmittel unter reduziertem Druck. Nach Chromatographie an Kieselgel mit 10 bis 15 % Ether in Petrolether erhielt man 434 mg, 56 %.

- IR-Spektrum: ν_{\max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3071w, 1694w, 1631w, 1574w, 1516w, 1441s, 1372w, 1352w, 1214w, 1154s, 1114s. ¹H NMR Spektrum: δ , (270 MHz, CDCl₃) 7.63-7.69 (4H, m, Ar H), 7.60 (1H, s, H-2), 7.32-7.43 (6H, m, Ar H), 5.39 (1H, d, J 4.9 Hz, H-1'), 4.97 (1H, dd, J 6.6, 4.8 Hz, H-2'), 4.82 (1H, dd, J 6.5, 3.7 Hz, H-3''), 4.24-4.27 (1H, m, H-4), 3.84-3.86 (2H, m, H-5), 2.67 (2H, s, SCH₃), 2.52 (3H, s, SCH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃), 1.05 (9H, s, tert-Bu). Massenspektrum: Gefunden MH⁺, 623.2182, C₃₁H₃₉N₄O₄Si errechnet: MH, 623.2111

Methode B

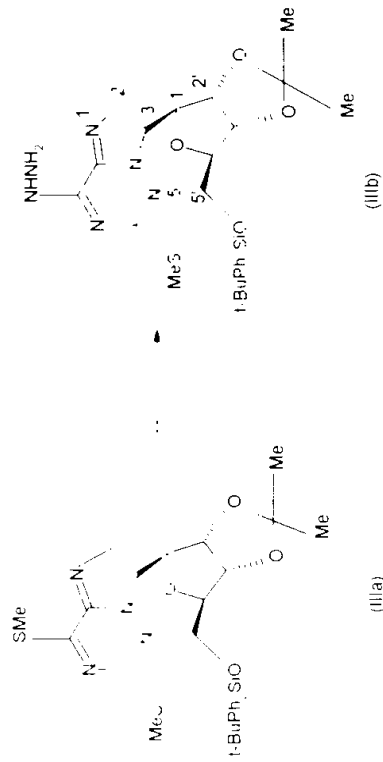
- 15) Zur Lösung des Amins (VIIa) (1,20g, 6,38 mmol) in HMPA (6 ml) wurde eine Lösung des Aldehyds (VIIa) (3,40g, 6,38 mmol) in trockenem Toluol gegeben, die Mischung bei 100°C für 18 Stunden unter Stickstoffgas gerührt und auf 25°C abgekühlt. Nach Entfernen des Lösungsmittels unter reduziertem Druck wurde der Rückstand dreimal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit 10 bis 15 % Ether in Petrolether erhielt man Verbindung (IIIa) (2,46g, 62 % d Th.). Analyse wie unter

Methode A.

Beispiel 6

8-Hydrazino-6-methylthio-3-(5-O-tert-butylidiphenylsilyl-2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)imidazo[2,1-f]1,2,4-triazin (IIlb)

5



Zur Lösung des Dithioethers (IIla) (50,9 mg, 0,08 mmol) in Ethanol (2 ml) wurde Hydrazinmonohydrat (0,02 ml, 0,70 mmol) gegeben und die Lösung unter Rühren für 1 Stunde zum Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in DCM (6 ml) gelöst, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und nach Einengen im Vakuum über Kieselgel chromatographiert (Ether) (Ausbeute: 43 mg, 87 %).

IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film/ cm^{-1}): 3442bs (NH), 2931w, 2858w, 1694s, 1631s, 1603s, 1443s, 1428s, 1353s, 1265s, 1113s, 1079s, 863w, 703s.

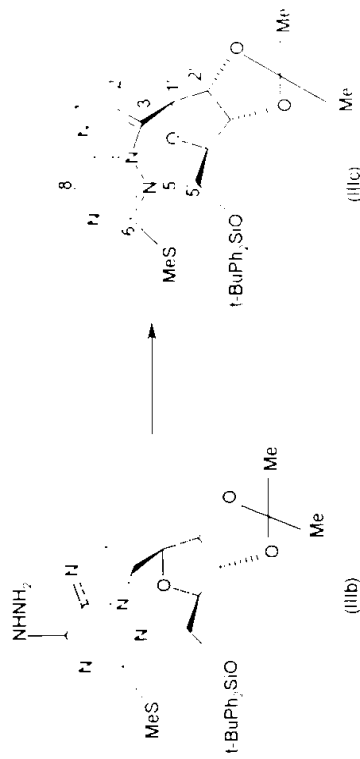
$^1\text{H-NMR}$ δ_{H} (270 MHz, CDCl_3): 7,63 - 7,69 (4H, m, Ar H), 7,54 (1H, s, H-2), 7,31-7,40 (6H, m, Ar H), 5,35 (1H, d, J 4,85 Hz, H-1'), 5,02 (1H, dd, J 6,5, 4,8 Hz, H-2'), 4,82 (1H, dd, J 6,5, 3,7 Hz, H-3'), 4,24-4,25 (1H, m, H-4'), 3,84-3,86 (2H, m, H-5'), 2,48 (3H, s, SCH_3), 1,62 (3H, s, CH_3), 1,37 (3H, s, CH_3), 1,05 (9H, s, tert.-Bu).

Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH^+ , 607, 2537 $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_4\text{Si}$; errechnet MH, 607, 2523

Beispiel 7

6-Methylthio-3-(5'-O-tert-butylidiphenylsilyl-2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl)imidazo[2,1-f]1,2,4-triazin (IIlc)

5



Eine Lösung des Hydrazinderivats (IIlb) (1,04 g, 1,72 mmol) in Ethanol (60 ml) wurde bei Raumtemperatur mit gelbem HgO (1,12 g, 5,15 mmol) versetzt. Nach Erhitzen zum Rückfluß (2 h) wurde auf 25°C abgekühlt, anorganische Bestandteile wurden durch Filtration über Celite entfernt, mit Ethanol nachgewaschen und die organische Phase wurde im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene gelbe Schaum wurde mit 5 bis 10 %igem Ether in Petrolether an Kieselgel chromatographiert, wonach die Titelverbindung (712 mg, 72 %), als farbloser Schaum erhalten wurde.

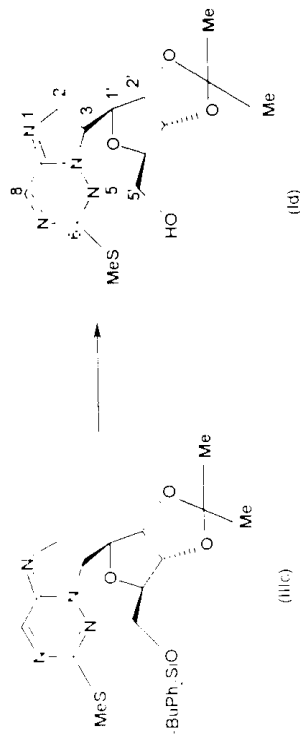
NMR-Spektrum δ_{H} (300 MHz, CDCl_3): 9,00 (1H, s, H-8), 7,80 (1H, s, H-2), 7,64-7,70 (4H, m, Ar H), 7,33-7,44 (6H, m, Ar H), 5,46 (1H, d, J 5,0 Hz, H-1'), 4,98 (1H, dd, J 6,4, 5,1 Hz, H-2'), 4,86 (1H, dd, J 6,1, 3,6 Hz, H-3'), 4,30 - 4,31 (1H, m, H-4'), 3,87 - 3,89 (2H, m, H-5'), 2,56 (3H, s, SCH_3), 1,65 (3H, s, CH_3), 1,39 (3H, s, CH_3), 1,07 (9H, s, tert.-Bu).

Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH^+ , 577, 2321 $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{Si}$; errechnet MH, 577, 2305

20

Beispiel 8

6-Methylthio-3-(2',3'-O-isopropyliden-β-D-ribofuranosyl-midazo[2,1-f]-1,2,4-triazin (Id)

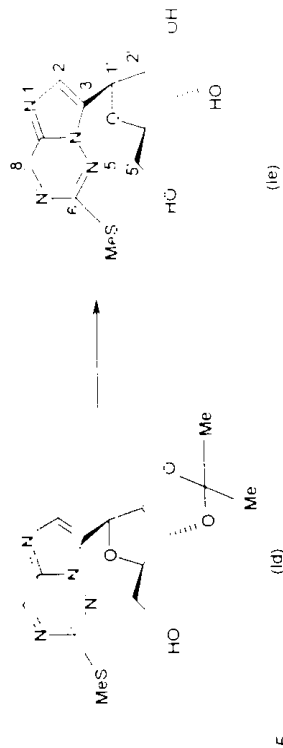


Zur Lösung des Silylethers (IIIc) (211 mg, 0.37 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (THF) (12 ml) wurde n Bu₄NF (TBAF, 0.73 ml, 1M in THF, 0.73 mmol) gegeben und das Gemisch 30 min bei 25°C gerührt. Nach Verdünnen mit Ether wurde Wasser (20 ml) zugegeben, die organische Phase abgetrennt, mit Kochsalzlösung (10 ml) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Nach

Chromatographie an Kieselgel mit 60 bis 70 % Ether in Petrolether erhielt man den Alkohol (Id) als weißen Feststoff (111 mg, 90 %) mit Schmelzpunkt 92 bis 93°C (aus DCM/Petrolether). IR-Spektrum ν_{max} ((NaCl-Film/cm⁻¹)) 3441w (OH), 2935w, 2876w, 1694w, 1626w, 1591s, 1531s, 1471s, 1422s, 1383s, 1342s, 1304s, 1274w, 1214s, 1157w, 1122s, 1078s, 921w, 862w, 763w, 735w, 662w. ¹H-NMR-Spektrum δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 8.99 (1H, s, H-8), 7.82 (1H, s, H-2), 5.31 (1H, d J 5.5 Hz, H-1'), 5.16 (1H, dd, J 6.6, 5.5 Hz, H-2'), 4.96 (1H, dd, J 6.6, 3.7 Hz, H-3'), 4.25 - 4.27 (1H, m, H-4'), 3.89 - 3.90 (2H, m, H-5'), 2.91 - 3.22 (1H, m, OH), 2.62 (3H, s, SCH₃), 1.62 (3H, s, CH₃), 1.37 (3H, s, CH₃). Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH⁺, 339 1144, C₁₄H₁₅N₄O₄S, errechnet: MH, 339 1127

Beispiel 9

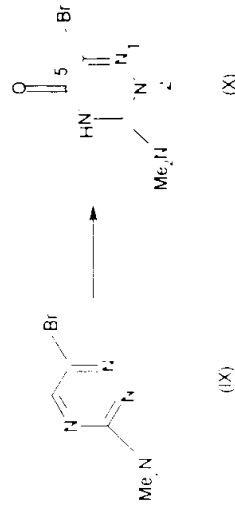
6-Methylthio-3-(β-D-ribofuranosylimidazo[2,1-f]-1,2,4-triazin (Ie)



Eine Lösung aus 1,3-Dioxolan (Id) (50.9 mg, 0.15 mmol), Eisessig (2ml) und Wasser (1 ml) wurde bei 25°C 18 Stunden gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Umkristallisation in Ethanol wurde (Ie) (27 mg, 60 %) als weiße Kristalle erhalten, Schmelzpunkt (227-228°C) (FIOH). IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Nujol/cm⁻¹) 3441 (OH), 3202 (OH), 1693w, 1630w, 1595s, 1529w, 1311s, 1225s, 1172s, 1116s, 1069w, 1040w, 985w, 931w, 774w. NMR-Spektrum δ_{H} (270 MHz, DMSO-d₆+D₂O) 9.14 (1H, s, H-8), 7.97 (1H, s, H-2), 5.16 (1H, d, J 6.2 Hz, H-1'), 4.42 (1H, dd, J 6.0, 5.5 Hz, H-2'), 4.00-4.08 (1H, m, H-3'), 3.90-3.91 (1H, m, H-4'), 3.52-3.58 (2H, m, H-5'), 2.50 (3H, s, SCH₃). Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH⁺, 299 0809 C₁₁H₁₃N₄O₄S, errechnet: MH, 299 0814

Beispiel 10

6-Brom-3-dimethylamino-1,2,4-triazin-5(4H)-on (X)

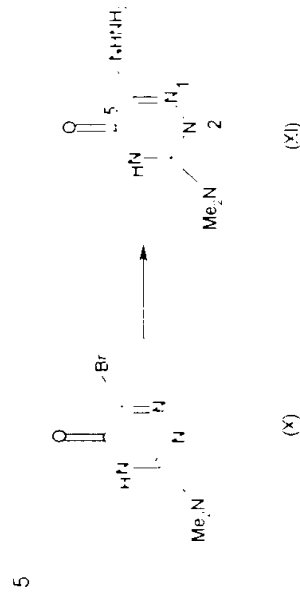


Wasserstoffperoxid (27 %ige Lösung in Wasser, 0,53 ml, 4,56 mmol) wurde der Lösung von 6-Brom-3-dimethylamino-1,2,4-triazin (IX) (J. Org. Chem. 43 (1978) 2514) (500 mg, 2,46 mmol) in Eisessig (4 ml) bei 5°C hinzugefügt und die Reaktionsmischung bei 25°C 12 Stunden gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde gesammelt mit Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt das Keton (X) (368 mg, 68 %) als weiße Kristalle mit Schmelzpunkt 261-262°C (Ethanol).

IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Nujol/cm⁻¹) 3114w, 1608s, 1567s, 1504s, 1435s, 1403s, 1254w, 1211w, 1156w, 1133w, 1076s, 1016s, 908s, 865w, 769s, 701w, 646w, ¹H-NMR Spektrum δ_{H} (270 MHz, DMSO-d₆) 3,72 (6H, s, NCH₃). Massenspektrum: Gefunden M⁺ 220,9866. C₅H₇⁸¹BrN₄O, berechnet M⁺ 220,9861. Gefunden M⁺ 218,9885. C₅H₇⁷⁹BrN₄O berechnet M⁺ 218,9881.

Beispiel 11

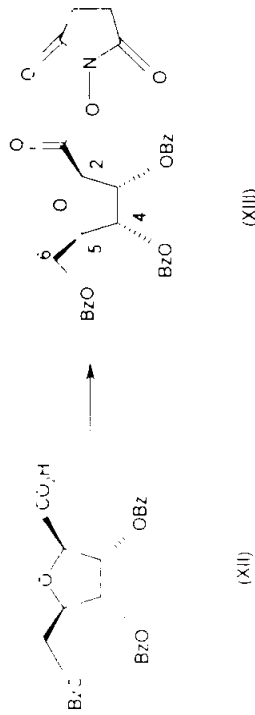
3-Dimethylamino-6-hydrazino-1,2,4-triazin-5(4H)-on (XI)



Hydrazin-monohydrat (1,44 ml, 30 mmol) wurde unter Rühren zur Lösung des Bromids (X) (2,20 g, 10 mmol) in Wasser (80 ml) bei 25°C hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde zum Rückfluß erhitzt, auf Raumtemperatur abgekühlt und zur Kristallisation mehrere Stunden stehengelassen. Nach Abfiltrieren der Kristalle, Waschen mit Wasser, Trocknen an der Luft erhielt man das Hydrazin (XI) (1,08 g, 63 %) als weißen Feststoff mit Schmelzpunkt 264-265°C (aus Ethanol). IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Nujol/cm⁻¹) 3324s, 3301s, (NH), 1641s (C=O), 1575s, 1516s, 1397s, 1304w, 1260w, 1204w, 1165w, 1133w, 1068w, 1050s, 1005w, 923s, 833w, 786s, 709s, 683s; NMR-Spektrum: δ_{H} (270 MHz, DMSO-d₆) 11,25 (2H, bs, NH), 7,18 (1H, bs, NH), 2,95 (6H, s, NCH₃). Massenspektrum: Gefunden M⁺ 170,0933. C₅H₁₀N₆O, berechnet M⁺ 170,0916.

N-[(2',3',5'-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-carbonyloxymethyl]bernsteinsäureimid (XIII)

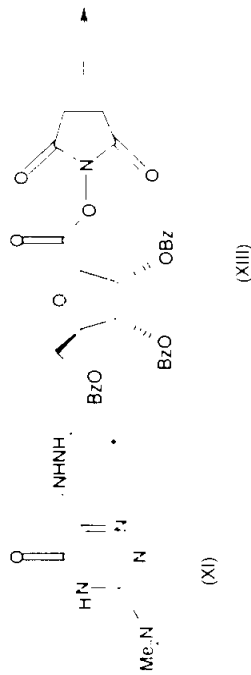
5



Zur Lösung von 2,3,5-Tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosylcarbonsäure (XII) (Collect Czech Chem Comm 43 (1978) 1431) (1,85 g, 3,77 mmol) in trockenem 1,2-Dichlorethan (32 ml) fügte man 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (57 mg, 4,15 mmol) und N-Hydroxybernsteinsäure (478 mg, 4,15 mmol) zu. Die Reaktionsmischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur unter N₂-Gas gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt der Verbindung (XIII) (99 %) konnte direkt für die Folgeumsetzung verwendet werden (siehe Beispiel 13).

5

Kondensation des Hydrazins (XI) mit der aktivierten Säure (XIII) zum Hydrazid (IVa)



5

Zur Lösung des Hydrazins (XI) (706 mg, 4,15 mmol) in trockenem DMF (120 ml) wurde eine Lösung der aktivierten Säure (XIII) (2,2 g, 3,78 mmol) in trockenem DMF (20 ml) bei Raumtemperatur hinzugefügt. Nach 24 Stunden Rühren bei 60°C unter Stickstoffatmosphäre wurde überschüssiges Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in DCM gelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man einen gelben Schaum, der über Kieselgel chromatographiert wurde (Laufmittel 10 %iges Aceton in DCM). Ausbeute 1,88 g = 78 % d. Th. Verbindung (IVa) als farblose Kristalle, Schmelzpunkt 125-128°C.)

IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3253bs (NH), 3054w, 3010w, 2978w, 1730s (C=O, Ester), 1715s (C=O, Amid), 1651s, 1644s, 1634s, 1602s, 1587s, 1557w.

15

1538w, 1515s, 1505s, 1471w, 1464w, 1454s, 1397w, 1316w, 1271s, 1179s, 1179w, 1097w, 1026w, 931s, 756s, 711s, 687w.

NMR-Spektrum δ_H (270 MHz $CDCl_3$) 9.98 (1H, bs, NH), 8.96 (1H, d, J 3.5, NH),

7.83, 7.36 (4H, m, Ar H), 7.80 (2H, d, J 1.4 Hz, Ar H), 7.28, 7.58 (9H, m, Ar H), 6.16

(1H, dd, J 8.2, 4.6 Hz, H-2'), 6.00 (1H, dd, J 4.8, 2.1 Hz, H-3'), 4.94 (1H, d, J 2.1 Hz,

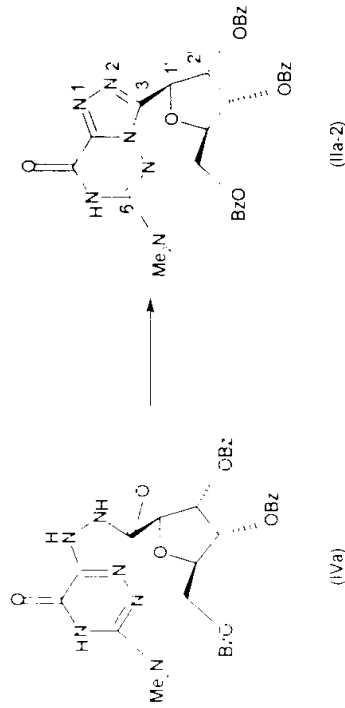
H-1'), 4.81-4.86 (1H, m, H-4'), 4.67 (1H, s, NH), 4.62, 4.71 (2H, m, H-5'), 3.04 (6H,

s, NCH_3). Massenspektrum (FAB, NBA) Gefunden MH^+ , 643.2222 $C_{24}H_{24}N_6O_5$,

errechnet MH^+ , 643.2153

Beispiel 14

6-Dimethylamino-3-(2',3',5'-tri-O-benzoyl- β -ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,2,4-triazin-8(7H)-on (IIa-2)



Methode A

Die Lösung des Hydrazids (IVa) (200 mg, 0.31 mmol) in trockenem DMF (40 ml) wurde für 24 Stunden unter Stickstoffgas auf Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Entfernen überschüssigen Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Dichlormethan (DCM) gelöst. Nach Waschen der organischen Phase mit Wasser, Trocknen über $MgSO_4$ und Einengen im Vakuum erhielt man einen gelblichen Feststoff, der nach Chromatographie über Kieselgel mit 2 bis

5 % Aceton/DCM die Verbindung (IIa-2) (113 mg, 58 %) mit dem Schmelzpunkt 125-126°C (Petrolether/EtOAc) ergab. IR-Spektrum: ν_{max} ($NaCl/Flm/cm^{-1}$) 3200w. (NH), 1728w (C=O, Ester), 1611s, 1493s, 1452s, 1381s, 1316s, 1270s, 1178w, 1123s,

1071s, 1026w, 912w, 786w, 711s, 648w, NMR-Spektrum δ_H (270 MHz $CDCl_3$) 9.2-

8.11 (6H, m, Ar H), 7.31-7.57 (9H, m, Ar H), 6.44 (1H, dd, J 5.8, 4.4 Hz, H-2')

(1H, t, J 6.2 Hz, H-3'), 5.82 (1H, d, J 4.4 Hz, H-1'), 4.64-4.80 (3H, m, H-4' und H-5')

3.19 (6H, s, NCH_3). Massenspektrum (FAB, NBA) Gefunden MH^+ , 625.2090

$C_{24}H_{24}N_6O_6$, berechnet MH^+ , 625.247.

10

Methode B

Eine Lösung des Hydrazids (XI) (100 mg, 0.59 mmol) (s. Beispiel 13) der Saure (XIII) (318 mg, 0.65 mmol) (s. Beispiel 13), DCC (134 mg, 0.65 mmol) und N-

15 Hydroxysuccinimid (74.5 mg, 0.65 mmol) in trockenem DMF wurde für 24 Stunden im Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Rückstand in Essigester gelöst, die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung

gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene

gelbliche Feststoff wurde mit 2 bis 5 % Aceton/DCM an Kieselgel chromatographiert

und ergab die Verbindung (IIa-2) (56.5 mg, 58 % d Th.) als weißen Feststoff der

Zusammensetzung wie nach Methode A erhalten.

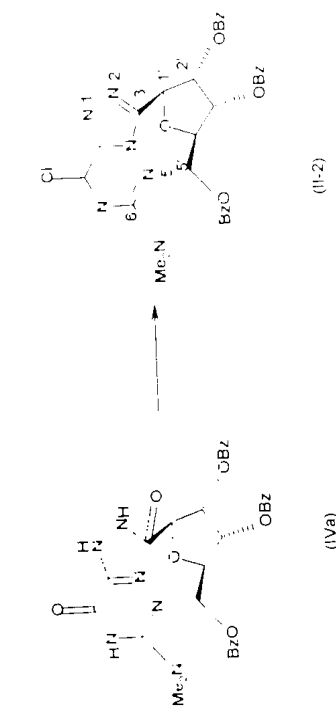
20

H₂, H-3'), 5.88 (1H, d, J 4.4 Hz, H-1'), 4.63-4.82 (2H, m, H-4' und H-5'), 3.21 (6H, s, NCH₃).

Massenspektrum (FBA, NBA) Gefunden MH⁺, 643.1738. C₂₃H₂₆ClN₄O₇, berechnet MH, 643.1708

5

Methode B



10

Methode A

Eine Mischung des geschützten C-Nukleosids (IIa-2) (150 mg, 0.24 mmol), N,N-Dimethylanilin (1 ml) und Phosphoroxychlorid (4 ml) wurde 40 min unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand mit einem Eis-Wasser-Gemisch versetzt. Nach Extraktion mit Essigester (3x) wurde die kombinierte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Chromatographie des Rückstands mit 30 bis 40 %igem Ether in Petrolether ergab das Chlorid (II-2) (93 mg, 60 % d Th.) als gelbe Kristalle mit dem Schmelzpunkt 88-90°C (DCM/Petrolether).

IR-Spektrum ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹): 3065w, 3034w, 3010w, 1729s (C=O, Ester).

¹H-NMR-Spektrum δ_{H} (270 MHz, CDCl₃): 7.91-8.00 (6H, m, Ar H), 7.49-7.56 (3H, m, Ar H), 7.31-7.38 (6H, m, Ar H), 6.48 (1H, dd, J 5.7, 4.39 Hz, H-2'), 6.18 (1H, t, J 6.2 Hz, H-3').

¹³C-NMR-Spektrum δ_{C} (101 MHz, CDCl₃): 159.6s, 157.4s, 150.5s, 148.6s, 145.2s, 141.7s, 138.2w, 134.4w, 131.6s, 127.0s, 117.9w, 115.5s, 112.3s, 109.6s, 107.1s, 102.7w, 95.8w, 91.2w, 80.5w, 78.5w, 71.2s, 68.8w.

0

5

0

Beispiel 17

6-Dimethylamino-3-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-ribofuranosyl)-1,2,4-triazin (If)

5

Methode A



(If)

(If-3)

10

Zur Lösung der Hydrazinverbindung (If-3) (60 mg, 0,09 mmol) in Ethanol (4 ml) wurde gelbes HgO (61 mg, 0,28 mmol) 25°C hinzugefügt und die Reaktionsmischung für 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen Abfiltrieren über Celite. Waschen mit Ethanol und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man einen gelblichen Feststoff, der mit 10 bis 20 % Ether im Petrolether an Kieselgel chromatographiert wurde. Ausbeute 31 mg = 55 % d Th. an Verbindung (If) als schwach gelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 79 bis 80°C (aus DCM/Petrolether).

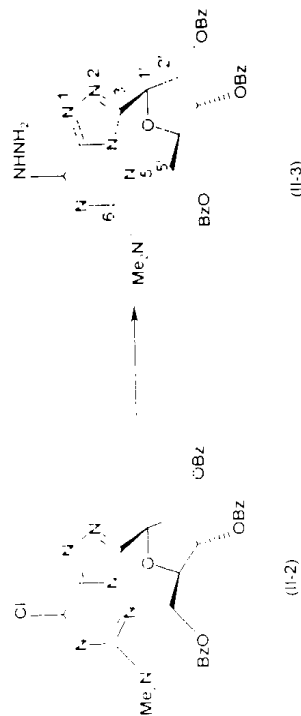
IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3065w, 3035w, 2929w, 1726s, (C=O, ester), 1682w, 1601s, 1565w, 1515w, 1493w, 1452w, 1416w, 1387w, 1342w, 1316w, 1269s, 1178w, 1122s, 1097s, 1071s, 1026s, 993w, 921w, 875w, 805w, 789w, 761w, 711s, 687w. NMR-Spektrum: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 9,19 (1H, s, H-8), 7,93-8,02 (6H, m, Ar H), 7,50-7,56 (3H, m, Ar H), 7,34-7,40 (6H, m, Ar H), 6,48 (1H, dd, J 5,8, 4,4

20

Beispiel 16

6-Dimethylamino-8-hydrazino-3-(2',3',5'-tri-O-benzoyl-β-D-ribofuranosyl)-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,2,4-triazin (If-3)

5



(If-3)

(If-2)

Zur Lösung des Chlorids (If-2) (80 mg, 0,13 mmol) in 2 ml Essigester wurde

Hydrazinmonohydrat (0,007 ml, 0,14 mmol) hinzugefügt und bei 25°C 5 min gerührt. Dabei entstand ein gelber Niederschlag, der mit Essigester gewaschen und aus Essigester/Petrolether umkristallisiert wurde. Man erhielt Verbindung (If-3) (70 mg, 88 %) als gelbliche Kristalle vom Schmelzpunkt 78 bis 79°C.

IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹) 3320w, 3217w (NH), 3061w, 1725s (C=O, Ester), 1692w, 1680w, 1659w, 1602s, 1584s, 1574w, 1548s, 1537s, 1514w, 1485w, 1452s, 1409w, 1316s, 1270s, 1124s, 1098s, 1026w, 962w, 711w. NMR-Spektrum: δ_{H} (270 MHz, CDCl₃) 7,92-8,00 (6H, m, Ar H), 7,80 (1H, d, J 1,6 Hz, NH), 7,31-7,57 (9H, m, Ar H), 6,51 (1H, dd, J 5,7, 3,9 Hz, H-2'), 6,27 (1H, dd, J 6,9, 5,8 Hz, H-3'), 5,85 (1H, d, J 3,9 Hz, H-1'), 4,71-4,80 (2H, m, H-4' und H-5a').

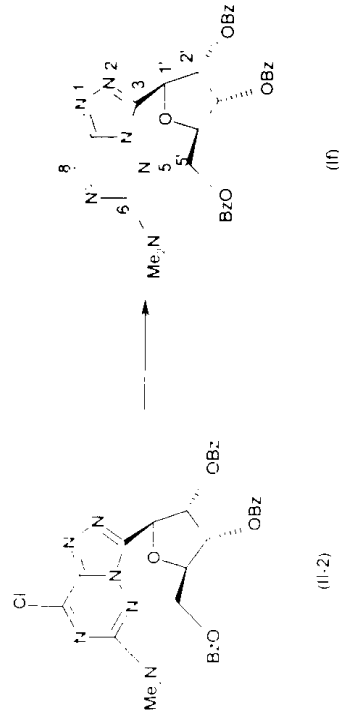
4,64-4,68 (1H, M, H-5b'), 3,18 (6H, s, NCH₃). Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH⁺, 639,2366 C₂₂H₂₁N₆O₅; berechnet MH⁺, 639,2316.

20

H_z: H-2': 6.21 (1H, t, J 6.2 Hz, H-3'), 5.90 (1H, d, J 4.2 Hz, H-1'),
4.66-4.80 (3H, m, H-4' und H-5'), 3.24 (6H, s, NCH₃).

Massenspektrum: Gefunden MH⁺: 609.2113 C₁₄H₁₇N₆O₄; berechnet MH⁺: 609.2098.

5 Methode B

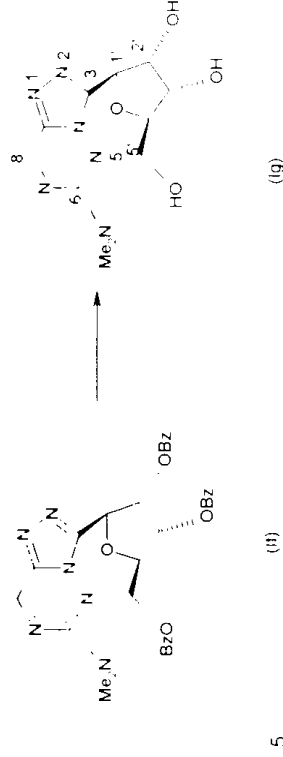


- Zur Lösung der Chlorverbindung (II-2) (100 mg, 0,16 mmol) in trockenem Essigester (6 ml) wurden 5 % Palladium/Kohle (17 mg) und Magnesiumoxid (16 mg, 0,41 mmol) zugegeben und die Lösung bei Raumtemperatur mehrere Tage mit Wasserstoffgas überlagert. Nach Abfiltrieren über Celite, Waschen mit Essigester und Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mit 10 bis 20 %igem Ether in Petrolether an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt Verbindung (II) als gelbliche Kristalle (91 mg, 96 %) mit identischen Analysedaten, verglichen mit dem Produkt nach Methode A.

5

Beispiel 18

6-D-methylamino-3-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazolo[3,4-f]-1,2,4-triazin (lg)



- Eine Lösung des geschützten C-Nukleosids (I-f) (90 mg, 0,15 mmol) in MeOH/NH₃ (5 ml, gesättigt bei 0°C) wurde 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie an Kieselgel mit 10 bis 15 %igem MeOH in DCM ergab die Verbindung (I-g) (38 mg, 86 %) als gelbliche Kristalle vom Schmelzpunkt 171-173°C (Aceton):
- IR-Spektrum: ν_{max} (NaCl/Film/cm⁻¹): 3387bw, 3230bw (OH), 3021w, 1614s, 1573s, 1512w, 1481s, 1466w, 1440s, 1423s, 1384w, 1366w, 1344s, 1285s, 1216s, 1130s, 1100s, 1055s, 1032s, 1004s, 990w, 960s, 853s, 759s.
- NMR-Spektrum: δ_{H} (270 MHz, DMSO-d₆+D₂O): 9.35 (1H, s, H-8); 5.16 (1H, d, J 6.24 Hz, H-1'), 4.68 (1H, t, J 5.3 Hz, H-2'), 4.15 (1H, t, J 5.1 Hz, H-3'), 3.88-3.93 (1H, m, H-4'), 3.44-3.62 (2H, m, H-5'), 3.12 (6H, s, NCH₃).
- Massenspektrum (FAB, NBA): Gefunden MH⁺: 297.1330 C₁₁H₁₇N₆O₄; errechnet MH⁺: 297.1311.

Methode B

Zur Lösung des geschützten C-Nukleosids (I-f) (50 mg, 0,08 mmol) in trockenem

- Methanol (4 ml) wurde Natriummethanolat (14 mg, 0.26 mmol) zugegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 2 h wurde mit 0,1 ml Wasser die Reaktion beendet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand im Kieselgel chromatographiert. Laufmittel 10 bis 15 % Methanol in DCM (Gradientenelution).
- Man erhielt die Verbindung (1-g) (21,9 mg, 90 %) als gelbliche Kristalle, deren Analyse die chemische Identität mit dem Produkt aus Methode A bestätigte.

Beispiel 19

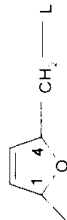
- Verbindung (1b) (8 mg, 0.03 mmol) wurde in 6M wässriger salzsaure Lösung (2 ml) bei Raumtemperatur gelöst. Nach 10 min wurde die Lösung eingeeengt und das Wasseradditionsprodukt (1b) erhalten.
- NMR-Spektrum: δ_H (300 MHz; D_2O) 8.22 (1H, s, H-5), 6.62 (1H, s, H-7'), 5.05 (1H, d, $J = 7$ Hz; H-1'), 4.71 (1H, m, H-2'), 4.25 (1H, m, H-3'), 4.18 (1H, m, H-4'), 3.48 (2H, m, H-5)

In den folgenden Tabellen sind weitere Beispiele der Formel (I) aufgeführt, welche entsprechend den obengenannten Herstellungsbeispielen oder analog zu diesen Beispielen und den in der Beschreibung genannten Verfahren erhalten werden

Erläuterungen zu den nachstehenden Tabellen und Tabellenbeispielen:

- In der jeweiligen Tabelle gehören die Definitionen der Verbindung mit einer Nummer gemäß Schema **N-1** ("N Bindestrich eins") zur Formel (1), wobei mit der ganzen Zahl "N" die einzelnen Verbindungen laufend nummeriert sind, d. h. die ersten vier Verbindungen der Formel (1) haben die Nummern 1-1, 2-1, 3-1, 4-1.
- Entsprechend sind Verbindungen der Formel (2) nach dem Schema **N-2** und Verbindungen der Formel (3) nach dem Schema **N-3** nummeriert.

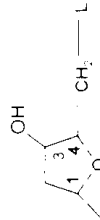
Mit den stereochemischen Bezeichnungen α und β sind die Stellungen der Bindungen an den cyclischen Resten relativ zueinander ablesbar, d. h. eine Bezeichnung 1- β , 4- β oder 1,4- β an einem Dihydrohydrofuranrest der Formel



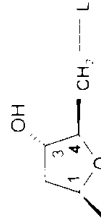
bedeutet, daß die Bindungen an Position 1 und 4 auf derselben Seite stehen bezogen auf die Ringebene (cis-Orientierung). Hinsichtlich der absoluten Konfiguration sagt diese Bezeichnung nichts aus, die Formel umfaßt deshalb beide

enantiomorphe Formen des Restes

Zur Bezeichnung einer enantiomorphen Form des Restes wird die in der Zuckerchemie üblich D,L-Nomenklatur verwendet. Im Falle eines Fünfringes der vom Furanosylrest abgeleitet ist, bezieht sich die Bezeichnung "D" auf die absolute Konfiguration am asymmetrischen C-Atom in Ringposition 4 des Restes. Ein Rest der Formel



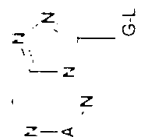
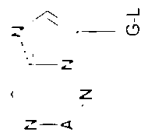
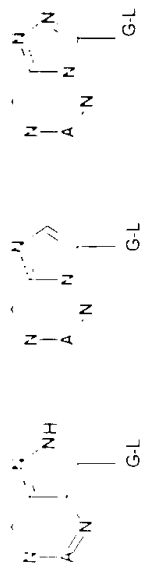
mit der Zusatzbezeichnung D-1,4- β -3- α (oder ausführlicher 4D-1,4- β -3- α) ist gleichbedeutend mit der Stereoformel



Unter Anwendung der R,S-Nomenklatur entspricht dies der Konfiguration 4R an Ringposition 4, wenn als Prioritätenfolge folgende gilt: 1. Sauerstoffatom, 2. C-Atom an Position 3, 3. Gruppe CH_2-L , 4. Wasserstoffatom






Tabelle 1 Verbindungen der Formel (1), (2) und (3)

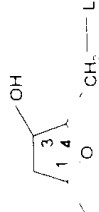
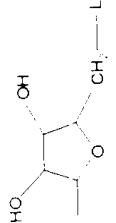
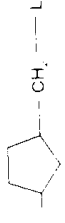
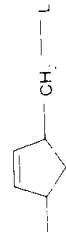
(siehe Erläuterungen zur Nomenklatur im vorstehenden Abschnitt)

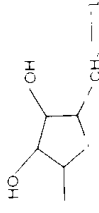
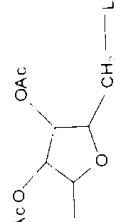
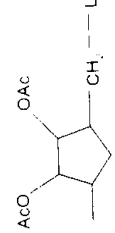


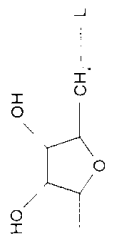
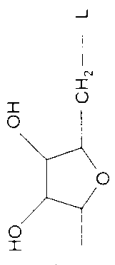
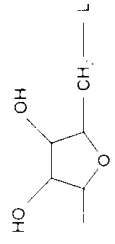
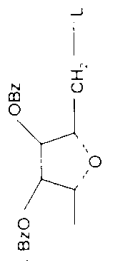
5

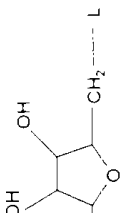
Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
1-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	OH	Öl
1-2	"	"	"	
1-3	"	"	"	
2-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₂ OH)CH ₂ -L	OH	
2-2	"	"	"	
2-3	"	"	"	
3-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ (CH ₂ OH)CH ₂ -L	OH	
3-2	"	"	"	
3-3	"	"	"	
4-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₂ OH)CH ₂ -L	OH	
4-2	"	"	"	
4-3	"	"	"	
5-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ -L	OH	
5-2	"	"	"	
5-3	"	"	"	

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
6-1	CH	-CH ₂ - 	OH	
6-2	"	"	"	
6-3	"	"	"	
7-1	CH	-CH ₂ CH ₂ - 	OH	
7-2	"	"	"	
7-3	"	"	"	
8-1	CH	-CH ₂ CH ₂ - 	OH	
8-2	"	"	"	
8-3	"	"	"	
9-1	CH	-  -CH ₂ -L	OH	
9-2	"	"	"	
9-3	"	"	"	
10-1	CH	-  -CH ₂ -L	OH	


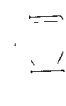
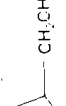
Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
10-2	"	"	"	
10-3	"	"	"	
11-1	CH		OH	
11-2	"	4D-1,4-β-3-α	"	
11-3	"	"	"	
12-1	CH		OH	227-228°C
12-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
12-3	"	"	"	
13-1	CH		OH	
13-2	"	1,3-β	"	
13-3	"	"	"	
14-1	CH		OH	
14-2	"	1,4-β	"	
14-3	"	"	"	


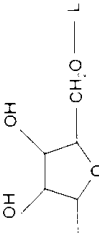
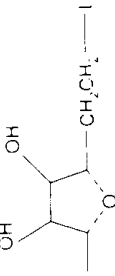
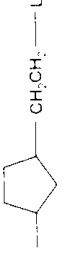
Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
15-1	CH		OH	
15-2	"	1,4-β-2,3-α	"	
15-3	"	"	"	
16-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(OAc)CH ₂ -L	OAc	
16-2	"	"	"	
16-3	"	"	"	
17-1	CH		OAc	Schaum
17-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
17-3	"	"	"	
18-1	CH		OAc	
18-2	"	1,4-β-2,3-α	"	
18-3	"	"	"	
19-1	CNH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -L	OH	
19-2	"	"	"	
19-3	"	"	"	

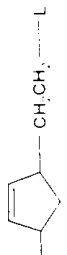
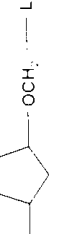
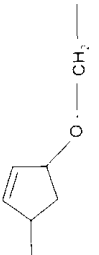
Nr	A	G-L	L	Phys Daten
20-1	CNH ₂		OH	
20-2	"	4D-1,4-β-2,3-β	"	
20-3	"	"	"	
21-1	CNMe ₂		OH	
21-2	"	4D-1,4-β-2,3-β	"	171-173 °C
21-3	"	"	"	
22-1	CSMe		OH	
22-2	"	"	"	227-228 °C
22-3	"	"	"	
23-1	CNMe ₂		OBz	
23-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
23-3	"	"	"	79-80 °C

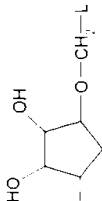
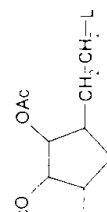
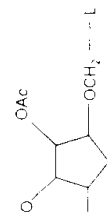
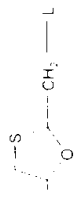
Nr	A	G-L	L	Phys Daten
24-1	CSMe		OH	
24-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	92-93 °C
24-3	"	"	"	
25-1	N	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	OH	
25-2	"	"	"	
25-3	"	"	"	
26-1	N		OH	
26-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
26-3	"	"	"	
27-1	N		OAc	
27-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
27-3	"	"	"	
28-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-L	PO ₃ Na ₂	Feststoff
28-2	"	"	"	

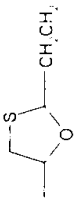
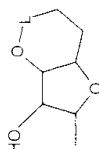
Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
28-3	"	"	"	"
29-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
29-2	"	"	"	"
29-3	"	"	"	"
30-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
30-2	"	"	"	"
30-3	"	"	"	"
31-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
31-2	"	"	"	"
31-3	"	"	"	"
32-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
32-2	"	"	"	"
32-3	"	"	"	"
33-1	CH	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
33-2	"	"	"	"
33-3	"	"	"	"
34-1	CH	-CH ₂ CH(Me)OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
34-2	"	"	"	"
34-3	"	"	"	"
35-1	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
35-2	"	"	"	"
35-3	"	"	"	"
36-1	CH	-CH ₂ CH ₂ (CH ₂ OH)OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
36-2	"	"	"	"
36-3	"	"	"	"
37-1	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"

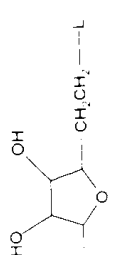
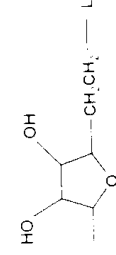
Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
37-2	"	"	"	"
37-3	"	"	"	"
38-1	CH	-CH ₂ CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
38-2	"	"	"	"
38-3	"	"	"	"
39-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ Ph)-L	PO ₃ H ₂	"
39-2	"	"	"	"
39-3	"	"	"	"
40-1	CH	-CH ₂ CH ₂ -  -L	PO ₃ H ₂	"
40-2	"	"	"	"
40-3	"	"	"	"
41-1	CH	-CH ₂ CH ₂ -  -L	PO ₃ H ₂	"
41-2	"	"	"	"
41-3	"	"	"	"
42-1	CH	-CH ₂ CH ₂ -  -L	PO ₃ H ₂	"
42-2	"	"	"	"
43-3	"	"	"	"

Nr	A	G-L	L	Phys Daten
43-1	CH	 1,4-β	PO ₃ H ₂	
43-2	"	"	"	
43-3	"	"	"	
44-1	CH	 4D-1,4-β-2,3-α	PO ₃ Na ₂	> 220°C
44-2	"	"	"	
44-3	"	"	"	
45-1	CH	 4D-1,4-β-2,3-α	PO ₃ H ₂	
45-2	"	"	"	
45-3	"	"	"	
46-1	CH	 1,3-β	PO ₃ H ₂	
46-2	"	"	"	
46-3	"	"	"	

Nr	A	G-L	L	Phys Daten
47-1	CH	 1,4-β	PO ₃ H ₂	
47-2	"	"	"	
47-3	"	"	"	
48-1	CH	 1,4-β-2,3-α	PO ₃ H ₂	
48-2	"	"	"	
48-3	"	"	"	
49-1	CH	 1,3-β	PO ₃ H ₂	
49-2	"	"	"	
49-3	"	"	"	
50-1	CH	 1,4-β	PO ₃ H ₂	
50-2	"	"	"	
50-3	"	"	"	

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
51-1	CH		PO ₃ H ₂	
51-2	"	1,4-β-2,3-α	"	
51-3	"	"	"	
52-1	CH		PO ₃ Na ₂	
52-2	"	1,4-β-2,3-α	"	
52-3	"	"	"	
53-1	CH		PO ₃ Na ₂	
53-2	"	1,4-β-2,3-α	"	
53-3	"	"	"	
54-1	CH		PO ₃ H ₂	
54-2	"	1,4-β	"	
54-3	"	"	"	
55-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	P(O)(OH)(OEt)	
55-2	"	"	"	

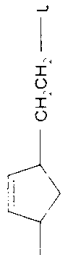
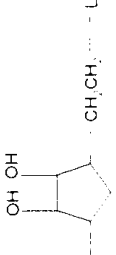
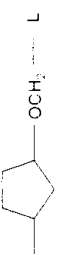
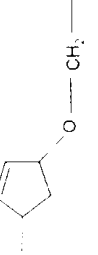
Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
55-3	"	"	"	
56-1	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ -L	P(O)(OH)(OEt)	
56-2	"	"	"	
56-3	"	"	"	
57-1	CH		P(O)(OH)(OEt)	
57-2	"	1,4-β	"	
57-3	"	"	"	
58-1	CH		P(O)(OH)	
58-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
58-3	"	"	"	
59-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	P(O)(OCH ₂ O- CO-t-Bu) ₂	
59-2	"	"	"	
59-3	"	"	"	
60-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	P(O)(OCH ₂ O- CO-t-Bu) ₂	
60-2	"	"	"	
60-3	"	"	"	
61-1	CNH ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	
61-2	"	"	"	

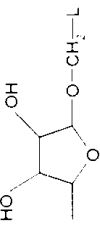
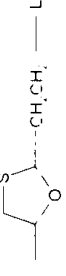

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
61-3	"	"	"	"
62-1	CNH ₂	 4-D-1,4-β-2,3-α	PO ₃ H ₂	"
62-2	"	"	"	"
62-3	"	"	"	"
63-1	CNMe ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
63-2	"	"	"	"
63-3	"	"	"	"
64-1	CSMe	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
64-2	"	"	"	"
64-3	"	"	"	"
65-1	N	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
65-2	"	"	"	"
65-3	"	"	"	"
66-1	N	 4D-1,4-β-2,3-α	PO ₃ H ₂	"
66-2	"	"	"	"
66-3	"	"	"	"
67-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -L	CO ₂ H	"
67-2	"	"	"	"
67-3	"	"	"	"

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
68-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -L	CO ₂ H	"
68-2	"	"	"	"
68-3	"	"	"	"
69-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	"
69-2	"	"	"	"
69-3	"	"	"	"
70-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	"
70-2	"	"	"	"
70-3	"	"	"	"
71-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	"
71-2	"	"	"	"
71-3	"	"	"	"
72-1	CH	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	"
72-2	"	"	"	"
72-3	"	"	"	"
73-1	CH	-CH ₂ CH(Me)OCH ₂ -L	CO ₂ H	"
73-2	"	"	"	"
73-3	"	"	"	"
74-1	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ -L	CO ₂ Na	"
74-2	"	"	"	"
74-3	"	"	"	"
75-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ -L	CO ₂ Na	"
75-2	"	"	"	"
75-3	"	"	"	"
76-1	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ -L	CO ₂ Na	"
76-2	"	"	"	"


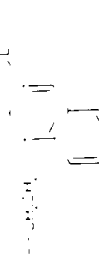

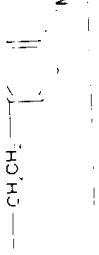
Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
76-3	"	"	"	"
77-1	CH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$	CO_2Na	"
77-2	"	"	"	"
77-3	"	"	"	"
78-1	CH	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})\text{L}$	CO_2H	"
78-2	"	"	"	"
78-3	"	"	"	"
79-1	CH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$	CO_2H	"
79-2	"	"	"	"
79-3	"	"	"	"
80-1	CH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$	CO_2H	"
80-2	"	"	"	"
80-3	"	"	"	"
81-1	CH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$	CO_2H	"
81-2	"	"	"	"
81-3	"	"	"	"

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
82-1	CH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$	CO_2H	"
82-2	"	"	"	"
82-3	"	"	"	"
83-1	CH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$	CO_2H	"
83-2	"	"	"	"
83-3	"	"	"	"
84-1	CH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$	CO_2Na	"
84-2	"	"	"	"
84-3	"	"	"	"
85-1	CH	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{L}$	CO_2H	"
85-2	"	"	"	"
85-3	"	"	"	"

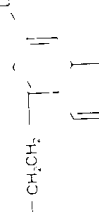
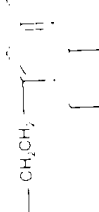
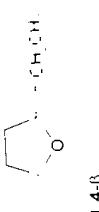
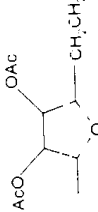
Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
86-1	CH		CO ₂ H	
86-2	"	"	"	
86-3	"	"	"	
87-1	CH		CO ₂ Na	
87-2	"	"	"	
87-3	"	"	"	
88-1	CH		CO ₂ H	
88-2	"	"	"	
88-3	"	"	"	
89-1	CH		CO ₂ H	
89-2	"	"	"	
89-3	"	"	"	

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
90-1	CH		CO ₂ Na	
90-2	"	"	"	
90-3	"	"	"	
91-1	CH		CO ₂ H	
91-2	"	"	"	
91-3	"	"	"	
92-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ L	CO ₂ Me	
92-2	"	"	"	
92-3	"	"	"	
93-1	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ Ph)	CO ₂ Me	
93-2	"	"	"	
93-3	"	"	"	
94-1	CH		CO ₂ Me	
94-2	"	"	"	
94-3	"	"	"	

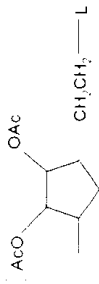
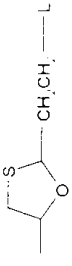
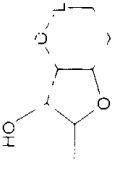
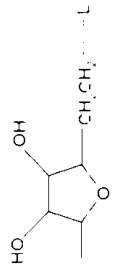
101

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
95-1	CH		CO ₂ Me	
95-2	"	"	"	
95-3	"	"	"	
96-1	CH		CO ₂ Me	
96-2	"	"	"	
96-3	"	"	"	
97-1	CH		CO ₂ Me	
97-2	"	"	"	
97-3	"	"	"	
98-1	CH		CO ₂ Et	
98-2	"	"	"	
98-3	"	"	"	

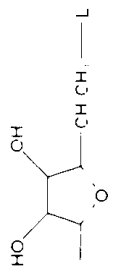
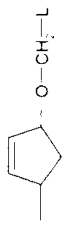
102

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
99-1	CH		CO ₂ Et	
99-2	"	"	"	
99-3	"	"	"	
100-1	CH		CO ₂ Et	
100-2	"	"	"	
100-3	"	"	"	
101-1	CH		CO ₂ Me	
101-2	"	"	"	
101-3	"	"	"	
102-1	CH		CO ₂ Me	
102-2	"	"	"	
102-3	"	"	"	

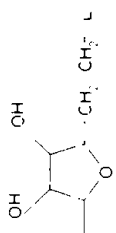
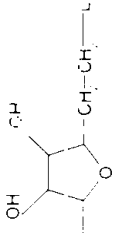
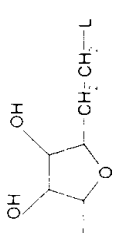
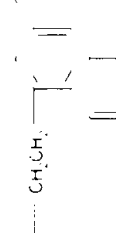
103

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
103-1	CH	 <chem>CC(=O)OC1C(CCC1)OCC</chem> 4D-1,4-β-2,3-α	CO ₂ Me	
103-2	"	"	"	
103-3	"	"	"	
104-1	CH	 <chem>C1CSCC1OCC</chem> 1,4-β	CO ₂ Me	
104-2	"	"	"	
104-3	"	"	"	
105-1	CH	 <chem>O[C@H]1C[C@@H](OCC)O1</chem> 4D-1,4-β-2,3-α	CO	
105-2	"	"	"	
105-3	"	"	"	
106-1	CNH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂	CO ₂ H	
106-2	"	"	"	
106-3	"	"	"	
107-1	CNH ₂	 <chem>O[C@H]1C[C@@H](OCC)O1</chem> 4D-1,4-β-2,3-α	CO ₂ Na	

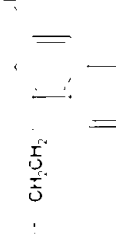
104

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
107-2	"	"	"	
107-3	"	"	"	
108-1	CNMe ₂	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	
108-2	"	"	"	
108-3	"	"	"	
109-1	CSMe	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	
109-2	"	"	"	
109-3	"	"	"	
110-1	N	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	
110-2	"	"	"	
110-3	"	"	"	
111-1	N	 <chem>O[C@H]1C[C@@H](OCC)O1</chem> 4D-1,4-β-2,3-α	CO ₂ Na	
111-2	"	"	"	
111-3	"	"	"	
112-1	N	 <chem>C1C(CCC1)OCC</chem> 1,4-β	CO ₂ H	
112-2	"	"	"	
112-3	"	"	"	

105

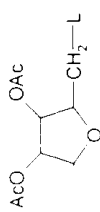
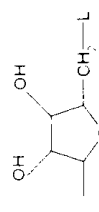
Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
113-1	C-F		CO ₂ H	
113-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
113-3	"	"	"	
114-1	C-CN		CO ₂ H	
114-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
114-3	"	"	"	
115-1	C-OMe		CO ₂ H	
115-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
115-3	"	"	"	
116-1	CH		NHSO ₂ CF ₃	
116-2	"	"	"	
116-3	"	"	"	

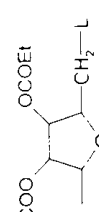
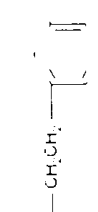
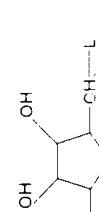
106

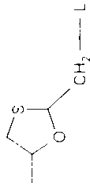
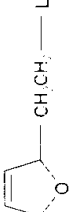
Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
117-1	CH		SO ₂ NHCOMe	
117-2	"	"	"	
117-3	"	"	"	
118-1	CNH ₂		CO ₂ H	
118-2	"	"	"	
118-3	"	"	"	
119-1	N	"	CO ₂ H	
119-2	"	"	"	
119-3	"	"	"	
120-1	C-SH	"	CO ₂ H	
121-2	"	"	"	
121-3	"	"	"	
122-1	C-OH	"	CO ₂ H	
122-2	"	"	"	
122-3	"	"	"	
123-1	C-Cl	"	CO ₂ H	
123-2	"	"	"	
123-3	"	"	"	
124-1	C-N ₃	"	CO ₂ H	

Nr.	A	G-L	L	Phys Daten
133-1	CCN	"	CO ₂ Na	
133-2	"	"	"	
133-3	"	"	"	
134-1	C-OMe	"	CO ₂ Na	
134-2	"	"	"	
134-3	"	"	"	
135-1	CH	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{CH}_2 \\ \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{---} \end{array}$	
135-2	"	"	NHSO ₂ CF ₃	
135-3	"	"	"	
136-1	"	"	NHSO ₂ CH ₂ CN	
136-2	"	"	"	
136-3	"	"	"	
137-1	"	"	NHSO ₂ Me	
137-2	"	"	"	
137-3	"	"	"	
138-1	"	"	CO-NHSO ₂ Me	
138-2	"	"	"	
138-3	"	"	"	
139-1	"	"	CO-NMe ₂	
139-2	"	"	"	
139-3	"	"	"	
140-1	"	"	PO(OPh) ₂	

Nr.	A	G-L	L	Phys Daten
124-2	"	"	"	
124-3	"	"	"	
125-1	C-CN	"	CO ₂ H	
125-2	"	"	"	
125-3	"	"	"	
126-1	C-OMe	"	CO ₂ H	
126-2	"	"	"	
126-3	"	"	"	
127-1	CH	"	SO ₃ Na	
127-2	"	"	"	
127-3	"	"	"	
128-1	COH	"	SO ₃ Na	
128-2	"	"	"	
128-3	"	"	"	
129-1	CSH	"	SO ₃ Na	
129-2	"	"	"	
129-3	"	"	"	
130-1	COH	"	SO ₂ NH ₂	
130-2	"	"	"	
130-3	"	"	"	
131-1	CCN	"	SO ₂ NH ₂	
131-2	"	"	"	
131-3	"	"	"	
132-1	C-N ₃	"	SO ₂ NH ₂	
132-2	"	"	"	
132-3	"	"	"	

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
140-2	"	"	"	
140-3	"	"	"	
141-1	"	"	P(=S)(OH) ₂	
141-2	"	"	"	
141-3	"	"	"	
142-1	"	"	CO ₂ Me	
142-2	"	"	"	
142-3	"	"	"	
143-1	C-NO ₂		OAc	
143-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
143-3	"	"	"	
144-1	C-CF ₃	"	OAc	
144-2	"	"	"	
144-3	"	"	"	
145-1	CH		O-CO-Et	
145-2	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
145-3	"	"	"	

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
146-1	"	EtCOO		
146-2	"	"	4D-1,4-β-2,3-α	
146-3	"	"	"	
147-1	C-Me		P(=O)(OH) ₂	
147-2	"	"	"	
147-3	"	"	"	
148-1	C-Et	"	"	
148-2	"	"	"	
148-3	"	"	"	
149-1	N		NHAc	
149-2	"	"	4D-1,4-β-2,3-α	
149-3	"	"	"	
150-1	"	"	NHSO ₂ CH ₂ CN	
150-2	"	"	"	
150-3	"	"	"	
151-1	"	"	NHSO ₂ Me	
151-2	"	"	"	

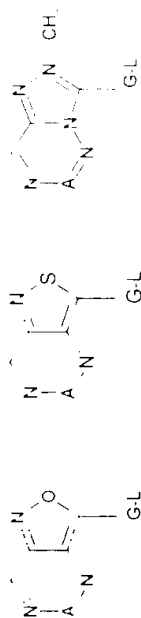
Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
151-3	"	"	"	
152-1	"	"	CONHSO ₂ Me	
152-2	"	"	"	
152-3	"	"	"	
153-1	"	"	CONMe ₂	
153-2	"	"	"	
153-3	"	"	"	
154-1	"	"	PO(OPh) ₂	
154-2	"	"	"	
154-3	"	"	"	
155-1	"	"	PO(O-n-Bu) ₂	
155-2	"	"	"	
155-3	"	"	"	
156-1	CH		OH	
156-2	"	1,4-β	"	
156-3	"	"	"	
157-1	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	OAc	Ol
157-2	"	"	"	
157-3	"	"	"	
158-1	CH		CO ₂ H	
158-2	"	1,4-β	"	

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
158-3	"	"	"	

Tabelle 2 Verbindungen der Formel (4), (5) und (6)

(zum Aufbau der Tabelle 2 vgl. analoge Erläuterungen zu Tabelle 1)

5



(4)




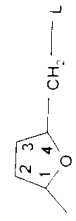
(5)

(6)

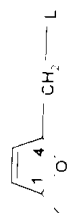

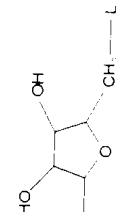
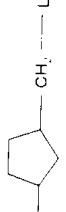
10

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
1-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	OH	
1-5	"	"	"	
1-6	"	"	"	
2-4	"	-CH ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₂ -L	"	
2-5	"	"	"	
2-6	"	"	"	
3-4	"	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ -L	"	
3-5	"	"	"	
3-6	"	"	"	
4-4	"	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)CH ₂ -L	"	
4-5	"	"	"	
4-6	"	"	"	

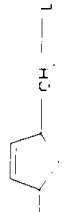
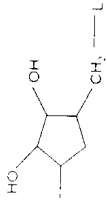
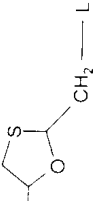
113

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
5-4	"	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{L}$	"	
5-5	"	"	"	
5-6	"	"	"	
6-4	"		"	
6-5	"	"	"	
6-6	"	"	"	
7-4	"		"	
7-5	"	"	"	
7-6	"	"	"	
8-4	"		"	
8-5	"	"	"	
8-6	"	"	"	
9-4	"		"	
9-5	"	"	"	
9-6	"	"	"	

114

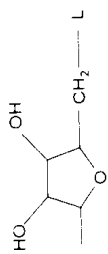
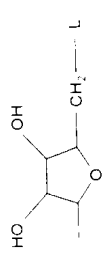
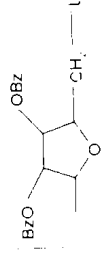
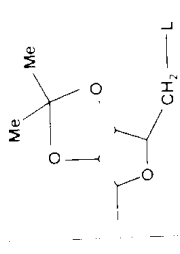
Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
10-4	"		"	
10-5	"	"	"	
10-6	"	"	"	
11-4	"		"	
11-5	"	"	"	
11-6	"	"	"	
12-4	"		"	
12-5	"	"	"	
12-6	"	"	"	
13-4	"		"	
13-5	"	"	"	
13-6	"	"	"	

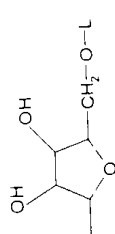
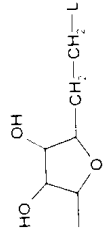
115

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
14-4	"		"	
14-5	"	1,4-β	"	
14-6	"	"	"	
15-4	"		"	
15-5	"	1,4-β-2,3-α	"	
15-6	"	"	"	
16-4	"		OH	
16-5	"	1,4-β-2,3-α	"	
16-6	"	"	"	
17-4	"	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	OAc	
17-5	"	"	"	
17-6	"	"	"	
18-4	"	-CH ₂ CH ₂ CH(OAc)CH ₂ -L	OAc	
18-5	"	"	"	
18-6	"	"	"	



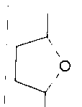
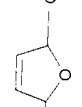
116

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
19-4	"		OAc	
19-5	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
19-6	"	"	"	
20-4	"		OAc	
20-5	"	1,4-β-2,3-α	"	
20-6	"	"	"	
21-4	N	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	OH	
21-5	"	"	"	
21-6	"	"	"	
22-4	N		OH	
22-5	"	4D-1,4-β-2,3-β	"	
22-6	"	"	"	



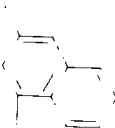
Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
23-4	N		OH	
23-5	"	4D-1,4-β-2,3-β	"	
23-6	"	"	"	
24-4	N		OH	
24-5	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
24-6	"	"	"	
25-4	N		OBz	
25-5	"	4D-1,4-β-2,3-α	"	
25-6	"	"	"	
26-4	N		OH	
		4D-1,4-β-2,3-α		

Nr.	A	G-L	L	Phys. Daten
26-5	"	"	"	
26-6	"	"	"	
27-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ -L	PO ₃ Na ₂	
27-5	"	"	"	
27-6	"	"	"	
28-4	"		"	
		4D-1,4-β-2,3-α		
28-5	"	"	"	
28-6	"	"	"	
29-4	N		PO ₃ Na ₂	
		4D-1,4-β-2,3-α		
29-5	"	"	"	
29-6	"	"	"	
30-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ O-L	PO ₃ Na ₂	
30-5	"	"	"	
30-6	"	"	"	
31-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -L	PO ₃ H ₂	
31-5	"	"	"	
31-6	"	"	"	
32-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	
32-5	"	"	"	

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
32-6	"	"	"	"
33-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
33-5	"	"	"	"
33-6	"	"	"	"
34-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
34-5	"	"	"	"
34-6	"	"	"	"
35-4	CH	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
35-5	"	"	"	"
35-6	"	"	"	"
36-4	CH	-CH ₂ CH(Me)OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
36-5	"	"	"	"
36-6	"	"	"	"
37-4	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ CH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
37-5	"	"	"	"
37-6	"	"	"	"
38-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
38-5	"	"	"	"
38-6	"	"	"	"
39-4	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
39-5	"	"	"	"
39-6	"	"	"	"
40-4	CH	-CH ₂ CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ OCH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
40-5	"	"	"	"
40-6	"	"	"	"
41-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₂ Ph)-L	PO ₃ H ₂	"

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
41-5	"	"	"	"
41-6	"	"	"	"
42-4	CH	CH ₂ CH ₂ -  -L	PO ₃ H ₂	"
42-5	"	"	"	"
42-6	"	"	"	"
43-4	CH	-CH ₂ CH ₂ -  -L	PO ₃ H ₂	"
43-5	"	"	"	"
43-6	"	"	"	"
44-4	CH	 -CH ₂ CH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
44-5	"	1,4-β	"	"
44-6	"	"	"	"
45-4	CH	 -CH ₂ CH ₂ -L	PO ₃ H ₂	"
45-5	"	1,4-β	"	"
45-6	"	"	"	"
46-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -L	CO ₂ H	"

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
46-5	"	"	"	
46-6	"	"	"	
47-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ CH ₂ -L	CO ₂ H	
47-5	"	"	"	
47-6	"	"	"	
48-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	
48-5	"	"	"	
48-6	"	"	"	
49-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	
49-5	"	"	"	
49-6	"	"	"	
50-4	CH	-CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	
50-5	"	"	"	
50-6	"	"	"	
51-4	CH	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ H	
51-5	"	"	"	
51-6	"	"	"	
52-4	CH	-CH ₂ CH(Me)OCH ₂ -L	CO ₂ H	
52-5	"	"	"	
52-6	"	"	"	
53-4	CH	-CH ₂ OCH(CH ₂ OH)CH ₂ -L	CO ₂ Na	
53-5	"	"	"	
53-6	"	"	"	
54-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ -L	CO ₂ Na	
54-5	"	"	"	
54-6	"	"	"	

Nr	A	G-L	L	Phys. Daten
55-4	CH	-CH ₂ CH(CH ₂ OH)OCH ₂ -L	CO ₂ Na	
55-5	"	"	"	
55-6	"	"	"	
56-4	CH	-CH ₂ CH ₂ C(=CH ₂)CH ₂ OCH ₂ -L	CO ₂ Na	
56-5	"	"	"	
56-6	"	"	"	
56-4	CH	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH(CH ₂ Ph)-L	CO ₂ H	
57-5	"	"	"	
57-6	"	"	"	
57-4	CH	CH ₂ CH ₂  -L	CO ₂ H	
57-5	"	"	"	
57-6	"	"	"	
58-4	CH	-CH ₂ CH ₂  -L	CO ₂ H	
58-5	"	"	"	
58-6	"	"	"	
59-4	CH	-CH ₂ CH ₂  -L	CO ₂ H	
59-5	"	"	"	

- f) Ein in Wasser dispergierbares Granulat wird auch erhalten, indem man 25 Gewichtsteile einer Verbindung (I),
- 5 " 2,2'-dinaphthylmethan-6,6'-disulfonsaures Natrium
- 2 " oleoylmethyltaurinsaures Natrium,
- 1 Gewichtsteil Polyvinylalkohol,
- 17 Gewichtsteile Calciumcarbonat und
- 50 " Wasser
- auf einer Kollidmühle homogenisiert und vorzerkleinert, anschließend auf einer Perimühle mahlt und die so erhaltene Suspension in einem Sprühturm mittels einer Einsioffdüse zerstäubt und trocknet.

C Biologische Beispiele

1 Spektralphotometrischer Enzymtest

A) Test mit AMPDA aus Erbsen

- Die Tests substanz wurde in mehreren Ansätzen bei unterschiedlichen Konzentrationen jeweils mit 0,01 Enzymeinheiten (U = Units) Adenosinmonophosphatdeaminase (aus Erbsen) (J. Dancer et al., Plant Physiol., 114 (1997) 119) in 0,15 ml einer wäßrigen Citratpufferlösung (0,06 M, pH 7,1 mit 5 M NaOH), 0,01 g/ml BSA (Bovine Serum Albumin, Albumin aus Rinderserum), 0,01 M KCl und 1 µM Diadenosinpentaphosphat vorinkubiert. Mit Zugabe einer wäßrigen Lösung von 0,6 mM Adenosinmonophosphat und 1 mM Adenosintriphosphat zu der vorinkubierten Lösung wurde die Enzymreaktion gestartet. Nach 60 min bei 25 °C wurde die Reaktion durch Zugabe von 100 µl Reagenz 1 (= 0,1 M Phenol und 0,17 mM Natrium-nitrosyl-prussiat = $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$) und 100 µl Reagenz 2 (= 0,125 M NaOH, 0,38 und Na_2HPO_4 und 5 ml HOCl in 500 ml Wasser) gestoppt. Nach 60 min bei 55 °C wurde die Absorption

bei 625 nm gemessen.

Der Vergleich zum Messwert, der im Test ohne Zusatz der Testsubstanz erhalten wurde, stellt ein Maß für die Enzymhemmung dar. Beispielsweise weisen die Verbindungen 28-1 und 44-1 im Test eine mindestens 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 500 µM auf.

B) Test mit AMPDA aus Kalberdarm

Die Tests substanz wurde in mehreren Ansätzen bei unterschiedlichen

10 Konzentrationen jeweils mit 0,04 Enzymeinheiten (U)

Adenosinmonophosphatdeaminase (aus Kalberdarm) in 2,1 ml einer wäßrigen Citratpufferlösung (0,01 M, pH 6,5 mit 2 M NaOH), 0,05 g/ml BSA und 0,033 M KCl 10 min bei 25 °C vorinkubiert. Mit Zugabe von 100 µl einer wäßrigen Lösung von 0,8 mM Adenosinmonophosphat zu 700 µl der vorinkubierten Lösung wurde die Enzymreaktion gestartet. Durch spektralphotometrische Messung der Absorption bei 265 nm innerhalb von 2 min im Vergleich zu einer Referenzkuvette mit 800 µl der vorinkubierten Lösung erhielt man einen Messwert, der im Vergleich zum Messwert, er im Test ohne Zusatz der Testsubstanz erhalten wurde, ein Maß für die Enzymhemmung darstellt. Beispielsweise weisen die Verbindungen 28-1 und 44-1 im Test eine mindestens 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 500 µM auf.

C) Test mit ADA aus Kaninchenmuskel

25 Die Tests substanz wurde in mehreren Ansätzen bei unterschiedlichen

Konzentrationen jeweils mit 0,04 Enzymeinheiten (U) Adenosindeaminase (aus Kaninchenmuskel) in 2,1 ml einer wäßrigen Phosphatpufferlösung (0,1 M, pH 7,5) für 10 min bei 25 °C vorinkubiert. Mit Zugabe von 100 µl einer wäßrigen Lösung von 0,8 mM Adenosin zu 700 µl der vorinkubierten Lösung wurde die Enzymreaktion gestartet. Durch spektralphotometrische Messung der Absorption bei 265 nm innerhalb von 2 min im Vergleich zu einer Referenzkuvette mit 800 µl der

- vorinkubierten Lösung erhielt man einen Messwert, der im Vergleich zum Messwert, der im Test ohne Zusatz der Testsubstanz erhalten wurde, ein Maß für die Enzyminhibition darstellt. Beispielsweise weisen die Verbindungen 1-1, 12-1, 21-3 und 22-2 im Test eine mindestens 50 %ige Hemmung der Enzymaktivität bei einer Konzentration von 500 μM auf

2 Unkrautwirkung im Voraufbau

- Samen bzw. Rhizomstücke von mono- und dikotylen Unkrautpflanzen werden in Plastiktopfen in sandiger Lehmerde ausgelegt und mit Erde abgedeckt. Die in Form von benetzbaren Pulvern oder Emulsionskonzentrationen formulierten Verbindungen (I) werden dann als wäßrige Suspension bzw. Emulsion mit einer Wasseraufwandmenge von umgerechnet 600 bis 800 l/ha in unterschiedlichen Dosierungen auf die Oberfläche der Abdeckerde appliziert

- Nach der Behandlung werden die Topfe im Gewächshaus aufgestellt und unter guten Wachstumsbedingungen für die Unkräuter gehalten. Die optische Bonitur der Pflanzen- bzw. Aufwuchsschaden erfolgt nach dem Aufleben der Versuchspflanzen nach einer Versuchszeit von 3 bis 4 Wochen im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen. Wie die Testergebnisse zeigen, weisen die Verbindungen (I) eine gute herbizide Voraufbauwirksamkeit gegen ein breites Spektrum von Ungräsern und Unkräutern auf. Beispielsweise zeigt die Verbindung Nr. 17-1 (s. Tabelle 1) im Test gute herbizide Wirkung gegen Schadpflanzen wie *Galium aparine*, *Matricaria inodora* und *Elymus repens* (= *Agropyron repens*) im Voraufbauverfahren bei einer Aufwandmenge von 3 kg oder weniger Aktivsubstanz pro Hektar. Vergleichbare Ergebnisse werden mit anderen Verbindungen aus den Tabellen 1 und 2 erhalten, z. B. mit Verbindungen Nr. 1-1, 12-1, 21-3, 22-2, 28-1 und 44-1

3 Unkrautwirkung im Nachaufbau

- Samen bzw. Rhizomstücke von mono- und dikotylen Unkräutern werden in

- Plastiktopfen in sandigem Leimboden ausgelegt, mit Erde abgedeckt und im Gewächshaus unter guten Wachstumsbedingungen angezogen. Drei Wochen nach der Aussaat werden die Versuchspflanzen im Dreiblattstadium behandelt. Die als Spritzpulver bzw. als Emulsionskonzentrate formulierten Verbindungen (I) werden in verschiedenen Dosierungen mit einer Wasseraufwandmenge von umgerechnet 600 bis 800 l/ha auf die grünen Pflanzenteile gesprüht. Nach ca. 3 bis 4 Wochen Standzeit der Versuchspflanzen im Gewächshaus unter optimalen Wachstumsbedingungen wird die Wirkung der Präparate optisch im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen bonitiert. Die Verbindungen (I) weisen auch im Nachaufbau eine gute herbizide Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum wirtschaftlich wichtiger Ungräser und Unkräuter auf. Beispielsweise zeigt die Verbindung Nr. 17-1 (s. Tabelle 1) im Test gute herbizide Wirkung gegen Schadpflanzen wie *Echinochloa crus-galli*, *Stellaria media*, *Amaranthus retroflexus*, *Xanthium orientale*, *Setaria viridis*, *Avena fatua*, *Matricaria inodora* und *Pharbitis purpurea* im Nachaufbauverfahren bei einer Aufwandmenge von 3 kg oder weniger Aktivsubstanz pro Hektar. Vergleichbare Ergebnisse werden mit anderen Verbindungen aus den Tabellen 1 und 2 erhalten, z. B. mit Verbindungen Nr. 1-1, 12-1, 21-3, 22-2, 28-1 und 44-1

- 10 Nachaufbau eine gute herbizide Wirksamkeit gegen ein breites Spektrum wirtschaftlich wichtiger Ungräser und Unkräuter auf. Beispielsweise zeigt die Verbindung Nr. 17-1 (s. Tabelle 1) im Test gute herbizide Wirkung gegen Schadpflanzen wie *Echinochloa crus-galli*, *Stellaria media*, *Amaranthus retroflexus*, *Xanthium orientale*, *Setaria viridis*, *Avena fatua*, *Matricaria inodora* und *Pharbitis purpurea* im Nachaufbauverfahren bei einer Aufwandmenge von 3 kg oder weniger Aktivsubstanz pro Hektar. Vergleichbare Ergebnisse werden mit anderen Verbindungen aus den Tabellen 1 und 2 erhalten, z. B. mit Verbindungen Nr. 1-1, 12-1, 21-3, 22-2, 28-1 und 44-1

20 4 Wirkung auf Schadpflanzen in Reis

- Verpflanzter und gesäter Reis sowie typische Reiskräuter und -ungräser werden im Gewächshaus bis zum Dreiblattstadium (*Echinochloa crus-galli* 1,5-Blatt) unter Paddyreis-Bedingungen (Anslauhöhe des Wassers: 2 - 3 cm) in geschlossenen Plastiktopfen angezogen. Danach erfolgt die Behandlung mit den Verbindungen (I). Hierzu werden die formulierten Wirkstoffe in Wasser suspendiert, gelöst bzw. emulgiert und mittels Gießapplikation in das Anstauwasser der Testpflanzen im unterschiedlichen Dosierungen ausgebracht. Nach der so durchgeführten Behandlung werden die Versuchspflanzen im Gewächshaus unter optimalen Wachstumsbedingungen aufgestellt und während der gesamten Versuchszeit so gehalten

- 30 Gewächshaus unter optimalen Wachstumsbedingungen aufgestellt und während der gesamten Versuchszeit so gehalten

Etwa drei Wochen nach der Applikation erfolgt die Auswertung mittels optischer Bonitur der Pflanzenschäden im Vergleich zu unbehandelten Kontrollen. Die Verbindungen (I) weisen zeigen sehr gute herbizide Wirkung gegen Schädipflanzen auf

5

5 Kulturpflanzenverträglichkeit

In weiteren Versuchen im Gewächshaus werden Samen einer größeren Anzahl von Kulturpflanzen und Unkräutern in sandigem Lehm Boden ausgelegt und mit Erde abgedeckt. Ein Teil der Töpfe wird sofort wie unter Abschnitt 1 beschrieben behandelt, die übrigen im Gewächshaus aufgestellt, bis die Pflanzen zwei bis drei echte Blätter entwickelt haben und dann wie unter Abschnitt 2 beschrieben mit den Verbindungen (I) in unterschiedlichen Dosierungen besprüht. Vier bis fünf Wochen nach der Applikation und Standzeit im Gewächshaus wird mittels optischer Bonitur festgestellt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zweikeimblättrige Kulturen wie z.B. Soja, Baumwolle, Raps, Zuckerrüben und Kartoffeln im Vor- und Nachaufverfahren selbst bei hohen Wirkstoffdosierungen ungeschädigt lassen. Einige Substanzen schonen darüber hinaus auch Gramineen-Kulturen wie z.B. Gerste, Weizen, Roggen, Sorghum, Mais oder Reis. Die Verbindungen (I) zeigen teilweise eine hohe Selektivität und eignen sich deshalb zur Bekämpfung von unerwünschten Pflanzenwuchs in landwirtschaftlichen Kulturen.

20

Patentanprüche.

AGR 99/M 208

1. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), deren Tautomeren, deren Salzen und deren Wasseradditionsprodukten.



5

wobei in Formel (I)

A ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R bedeutet, wobei R weiter unten definiert ist,

D ein Kohlenstoffatom oder ein Stickstoffatom bedeutet.

- a) im Fall, daß D ein Stickstoffatom ist, ein Stickstoffatom oder eine Gruppe der Formel C-R⁰ bedeutet, wobei R⁰ weiter unten definiert ist, oder
- b) im Fall, daß D ein Kohlenstoffatom ist, eine Gruppe der Formel N-R⁰, -O-, -S-, -SO- oder -SO₂- bedeutet.

die Reihe von Punkten (•••••) von D über ein benachbartes Ring-C-atom bis E

eine Doppelbindung zwischen dem Ring-C-Atom und E, wenn D ein

Stickstoffatom ist (Fall a), oder

eine Doppelbindung zwischen dem Ring-C-Atom und D, wenn D ein

Kohlenstoffatom ist (Fall b), bedeutet.

R, R⁰ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, Amino, Hydroxy,

Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF₅, Aminosulfonyl, Acyl,

Acylamino, Acyloxy, Acylthio, Mono(C₁-C₄)alkylamino

Mono(C₃-C₉)cycloalkylamino, Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)alkylthio,

(C₂-C₄)alkenylthio, (C₂-C₄)alkinylthio, (C₃-C₉)cycloalkylthio,

(C₅-C₉)cycloalkenylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl

(C₁-C₄)alkoxy, (C₂-C₄)alkenylalkoxy, (C₂-C₄)alkinylalkoxy, (C₃-C₉)cycloalkenylalkoxy

(C₅-C₉)cycloalkenylalkoxy, (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkenyl, (C₂-C₄)alkinyl,

(C₃-C₉)cycloalkyl, (C₅-C₉)cycloalkenyl, (C₁-C₄)alkylaminosulfonyl oder

Di[(C₁-C₄)alkyl]aminosulfonyl, wobei jeder der letztgenannten 23 Reste

unsubstituiert oder im Kohlenwasserstoffteil durch einen oder mehrere Reste

aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Formyl, Carboxy, Cyano, Thiocyanato, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₃-C₉)Cycloalkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Haloalkylthio, Mono(C₁-C₄)alkylamino, Di((C₁-C₄)alkylamino, (C₃-C₉)Cycloalkyl, (C₃-C₉)Cycloalkyl-amino, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Aminocarbonyl, Mono(C₁-C₄)alkylamino-carbonyl und Di((C₁-C₄)alkylamino-carbonyl) bedeutet.

eine divalente geradkettige gesättigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 24 C-Atomen in der Kette bedeutet, in der ein oder mehrere Kettenglieder jeweils unabhängig voneinander durch O, S, NH oder (C₁-Alkyl)-N ausgetauscht sein können oder, im ungesättigten Fall, eine oder mehrere CH-Gruppen jeweils durch ein Stickstoffatom ausgetauscht sein können.

wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist. Oxi-

(e) durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste der Gruppe Halogen, Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel $R^2C=$ und Reste der Formel L^* substituiert ist, wobei R^1 , R^2 , R^3 und L^* weiter unten definiert sind.

(f) zwei oder vier Substituenten trägt, von denen jeweils zwei zusammen mit dem sie verbindenden Brückenteil einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ring mit 3 bis 7 Ringatomen bilden, wobei im Fall eines Heterocyclus die Heteroatome, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Heteroatome, aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und wobei der jeweilige Ring noch ankondensierte Ringe aufweisen kann und im übrigen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel L^* und Oxo substituiert ist, wobei R^1 und L^* weiter unten definiert sind, über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der Gruppe Halogen, Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel L^* und Oxo substituiert ist, wobei R^1 und L^* weiter unten definiert sind,

(g) über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der Gruppe Halogen, Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel L^* und Oxo substituiert ist, wobei R^1 und L^* weiter unten definiert sind,

g) über eine zweite direkte Umwandlung von L in O, wenn Gruppe N, O und S mit L cyclisch verbunden ist,

h) zwei oder mehrere Substituenten aus den vorstehenden Gruppen (a) bis (g).

$$\mathbb{E}$$

... gemeinsam aufweist.

L* unabhängig voneinander jeweils OR^4 , SR^4 , CN , Tetrazolo- bis (c) getrennt als

Z^1 , Z^2 unabhängig voneinander jeweils den Rest einer anorganischen oder cyclisch verbunden sein kann;

R⁷ bis R⁹ unabhängig voneinander je:
 10 (C₂-C₆)Alkanyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₃-C₉)Cycloalkyl, (C₅-C₉)Cycloalkenyl, Aryl
 oder Heterocyclyl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder
 durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto,
 Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF₅, Aminosulfonyl, Acyl, Acylamino, Acyloxy,
 Alkoxy, Alkylthio, Alkylsulfonyl, Alkylaminosulfonyl, Alkylalkylamino,

15
Acylthio, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Mono(C₁-C₄)Alkylthio,
Alkylthio, [(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)Alkylthio,
Mono(C₃-C₉)cycloalkylamino, Di(C₁-C₄)alkylthio,
Mono(C₃-C₉)cycloalkylthio,

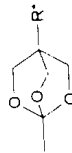
(C₂-C₄)Alkenylthio, (C₂-C₆)Alkinylthio, (C₃-C₉)Alkylsulfonyl
(C₅-C₉)Cycloalkenylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfanyl, (C₁-C₄)Alkylsulfinyl
(C₅-C₉)Cycloalkoxymethyl, (C₁-C₄)Alkylmethoxy, (C₅-C₉)Cycloalkoxy,
(C₁-C₄)Alkoxy, (C₂-C₄)Alkenyloxy, (C₂-C₆)Alkinyleoxy, (C₅-C₉)Cycloalkoxy,
(C₁-C₄)Alkylidene, (C₂-C₄)Alkenyliden, (C₅-C₉)Cycloalkyliden, Aryl-,
(C₅-C₉)Cycloalkenyloxy, (C₃-C₉)Cycloalkyl, (C₅-C₉)Cycloalkenyl, Aryl-,
substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle
cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkinyl,
(C₁-C₄)Haloalkyl, (C₂-C₆)Haloalkenyl, (C₇-C₉)Haloalkinyl, (C₁-C₄)Hydroxyl-
(C₅-C₉)Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)Halogenomethoxy, (C₅-C₉)Halogenocycloalkoxy,

heteroaromatischer Ring und
wobei Heteroaryl ein heteroaromatischer Ring ist

oder R^2, R^3 zusammen mit dem C-Atom der Gruppe R^1R^2C = einen nicht aromatischen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring mit 3 bis 9 Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O und S

bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist, bedeuten oder

5 R⁵, R⁶ zusammen mit dem C-Atom und den benachbarten Sauerstoffatomen der Gruppe C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷) einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 4 bis 9 Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist, oder die Gruppe C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷) zusammen einen bicyclischen Rest der Formel



15 worin

R* (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio und Phenyl, das unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist,

bedeuten.

zwecks direkter oder indirekter Hemmung des Enzyms

Adenosinmonophosphatdeaminase (AMPDA) oder Adenosindeaminase (ADA)

15 2 Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

A ein Stickstoffatom oder

eine Gruppe der Formel C-R bedeutet, in der

R ein Wasserstoffatom, Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF₅, Aminosulfonyl, (C₁-C₃)Alkanoylamino, [(C₁-C₄)Alkoxy]-carbonylamino, (C₁-C₃)Alkanoyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]-carbonyl,

30

(C₁-C₅)Alkanoyloxy, [(C₁-C₄)Alkoxy]-carbonyloxy,

Mono(C₁-C₄)alkylamino, Mono(C₃-C₆)cycloalkylamino,

Di[(C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Alkylsulfinyl,

(C₁-C₄)Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₃-C₆)Cycloalkenylloxy,

(C₃-C₆)Alkylloxy, (C₃-C₆)Cycloalkoxy, (C₅-C₆)Cycloalkenylloxy,

(C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl,

(C₅-C₆)Cycloalkenyl, (C₁-C₄)Alkylaminosulfonyl oder

Di[(C₁-C₄)alkyl]aminosulfonyl, wobei jeder der letztgenannten 24 Reste unsubstituiert oder im Kohlenwasserstoffteil durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Amino, Nitro, Formyl,

Carboxy, Cyano, Thiocyanato, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₃-C₆)Cycloalkoxy,

(C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Haloalkylthio,

Mono(C₁-C₄)alkylamino, Di[(C₁-C₄)alkylamino, (C₃-C₆)Cycloalkyl,

(C₃-C₆)Cycloalkyl-amino, [(C₁-C₄)Alkyl]carbonyl,

[(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Aminocarbonyl, Mono(C₁-C₄)alkylamino-

carbonyl und Di(C₁-C₄)alkylamino-carbonyl substituiert ist, bedeutet

3 Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

eine divalente geradkettige gesättigte oder ungesättigte

Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 C-Atomen in der Kette, in der ein oder mehrere CH₂-Gruppen jeweils unabhängig voneinander durch O oder S ausgetauscht sind,

wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist oder

(a) durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder

alternativ dazu einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der

Gruppe Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der Formel R¹, R², R³ und

Formel R²R³C= und Reste der Formel L* substituiert ist, wobei R¹, R², R³ und

L* die definierte Bedeutung haben,

(b) zwei oder vier Substituenten trägt, von denen jeweils zwei zusammen mit dem sie verbindenden Brückenteil einen carbocyclischen Ring mit 3 bis 6 C-Atomen oder einen heterocyclischen gesättigten oder partiell ungesättigten

30

Ring mit 3 bis 6 Ringatomen oder einen heteroaromatischen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bilden, wobei im Fall eines Heterocyclus die 1, 2 oder 3

Heteroatome aus der Gruppe N, O und S ausgewählt sind und wobei der jeweilige Ring noch einen ankondensierten carbocyclischen Ring mit 4 bis 6

Ringatomen oder einen ankondensierten heterocyclischen Ring mit 4 bis 6 Ringatomen und 1, 2 oder 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S

aufweisen kann und im übrigen unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder alternativ dazu einen oder mehrere

gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe Nitro, von Wasserstoff verschiedene Reste der Formel R^1 , Reste der Formel L^* und Oxo substituiert

ist, wobei R^1 und L^* die definierte Bedeutung haben,

(c) Substituenten aus den vorstehenden Gruppen (a) und (b) gemeinsam aufweist

5 4 Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

L, L^* unabhängig voneinander jeweils $OR^4, SR^4, CN, Tetrazolo,$

$C(OR^5)(OR^6)(OR^7), -Z^1, -O-Z^2, -S-Z^2$ oder $-NH-Z^2$, wobei R^4, R^5, R^6, R^7, Z^1 und

Z^2 weiter unten definiert sind und wobei L über eine zweite direkte Bindung

oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit G cyclisch

verbunden sein kann,

Z^1 den Rest der Formel $COOR^8, CS-OR^8, CO-SR^8, CS-SR^8, CO-NR^9-SO_2-R^8,$

$CO-NR^{10}R^{11}, CS-NR^{10}R^{11}, CO-R^{12}, CS-R^{12}, SO-R^{12}, SO_2R^{12}, SO_3R^8,$

$SO_2NR^{10}R^{11}, SO_2NR^9COR^{12}, SO_2NR^9COOR^{12}, P(=O)(OR^{13})(OR^{14}),$

$P(=S)(OR^{13})(OR^{14}), P(=O)(R^{15})(OR^{14}), P(=O)(OR^{13})(NR^{10}R^{11}),$

$P(=O)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17}), P(=S)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$ oder

$P(=S)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17}),$

Z^2 den Rest der Formel $COOR^8, CS-OR^8, CO-SR^8, CS-SR^8, CO-NR^9-SO_2-R^8,$

$CO-NR^{10}R^{11}, CS-NR^{10}R^{11}, CO-R^{12}, CS-R^{12}, SO-R^{12}, SO_2R^{12}, SO_3R^8,$

$SO_2NR^{10}R^{11}, SO_2NR^9COR^{12}, SO_2NR^9COOR^{12}, P(=O)(OR^{13})(OR^{14}),$

$P(=S)(OR^{13})(OR^{14}), P(=O)(R^{15})(OR^{14}), P(=O)(OR^{13})(NR^{10}R^{11}),$

$P(=O)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17}), P(=S)(OR^{13})(NR^{10}R^{11})$ oder

$P(=S)(NR^{10}R^{11})(NR^{16}R^{17}),$

R^1 bis R^{17} unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, $(C_1-C_6)Alkyl,$

$(C_2-C_6)Alkenyl, (C_2-C_6)Alkyl, (C_3-C_9)Cycloalkyl, (C_5-C_9)Cycloalkenyl, Aryl$

oder Heterocycl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder

durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto,

Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF_5 , Aminosulfonyl, $(C_1-C_4)Alkanoyl,$

Acylamino, Acyloxy, Acylthio, $[(C_1-C_4)Alkoxy]carbonyl,$

Mono(C_1-C_4)alkylamino, Mono(C_3-C_9)cycloalkylamino, Di(C_1-C_4)alkylamino,

$(C_1-C_4)Alkylthio, (C_2-C_4)Alkenylthio, (C_2-C_4)Alkylthio, (C_3-C_9)Cycloalkylthio,$

$(C_5-C_9)Cycloalkenylthio, (C_1-C_4)Alkylsulfinyl, (C_1-C_4)Alkylsulfonyl,$

$(C_1-C_4)Alkoxy, (C_2-C_4)Alkenyloxy, (C_2-C_4)Alkinyloxy, (C_3-C_9)Cycloalkoxy,$

$(C_5-C_9)Cycloalkenyloxy, (C_3-C_9)Cycloalkyl, (C_5-C_9)Cycloalkenyl, Phenyl,$

substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle

cyclischer Reste auch $(C_1-C_4)Alkyl, (C_2-C_4)Alkenyl, (C_2-C_4)Alkyl, (C_3-C_9)Alkyl,$

$(C_1-C_4)Haloalkyl, (C_2-C_4)Haloalkenyl, (C_2-C_4)Haloalkyl, (C_3-C_9)Hydroxyalkyl$

und $(C_1-C_4)Alkoxy(C_1-C_4)alkyl$ substituiert ist,

wobei Heterocycl ein heterocyclischer gesättigter, ungesättigter oder

heteroaromatischer Ring mit 3 bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen

aus der Gruppe N, O und S ist und

wobei Heteroaryl ein heteroaromatischer Ring mit 5 bis 6 Ringatomen und 1

bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und

wobei die Substituenten für substituiertes Phenyl oder substituiertes

Heteroaryl ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro, $(C_1-C_4)Alkyl,$

$(C_1-C_4)Haloalkyl, (C_1-C_4)Alkoxy, (C_1-C_4)Haloalkoxy, (C_1-C_4)Alkylthio,$

$(C_1-C_4)Hydroxyalkyl$ und $(C_1-C_4)Alkoxy(C_1-C_4)alkyl$ sind,

oder

R^2, R^3 zusammen mit dem C-Atom der Gruppe $R^2R^3C=$ einen nicht

aromatischen carbocyclischen Ring oder einen heterocyclischen Ring mit 3

bis 6 Ringatomen und 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S

bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der

Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist, bedeuten oder

R⁵, R⁶ zusammen mit dem C-Atom und den benachbarten

Sauerstoffatomen der Gruppe C(OR⁵)(OR⁶)(OR⁷) einen gesättigten oder ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 3 bis 6

Ringatomen und 1 bis 3 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der

Gruppe Halogen, Nitro, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist, bedeuten oder

R⁸, R⁹ oder R¹⁰, R¹¹ oder R¹³, R¹⁴ oder R¹⁵ oder R¹⁶, R¹⁷ jeweils paarweise mit den Atomen der jeweils definierten Gruppe einen gesättigten oder

ungesättigten nicht aromatischen heterocyclischen Ring mit 3 bis 9

Ringatomen und 1 bis 4 Heteroringatomen aus der Gruppe N, O, P und S bilden, der unsubstituiert oder durch einen oder mehrere Reste aus der

Gruppe Halogen, Nitro, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy und (C₁-C₄)Alkylthio substituiert ist, bedeuten

Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß

eine divalente geradkettige gesättigte oder ungesättigte

Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 8 C-Atomen in der Kette, in der ein oder mehrere CH₂-Gruppen jeweils unabhängig voneinander durch O oder S

ausgetauscht sind,

oder

eine Brücke der Formel -W¹-Cyclus-W²-, worin

W¹, W² unabhängig voneinander eine direkte Bindung, CH₂, CH₂CH₂, OCH₂, SCH₂, CH₂CH₂CH₂, CH₂OCH₂, CH₂SCH₂, OCH₂CH₂ oder SCH₂CH₂ und

"Cyclus" 1,4-Cyclohexylen, 1,2-Phenylene, 1,3-Phenylene, 1,4-Phenylene, 1,2-Naphthylene, 1,3-Naphthylene, 1,4-Naphthylene, 1,2-Tetrahydronaphthylene, 1,3-

Tetrahydronaphthylene, 1,4-Tetrahydronaphthylene, 1,2-Cyclopentylene, 1,3-Cyclopentylene, 1,2-Cyclohexylene, 1,3-Cyclohexylene, 1,4-

Cyclohexylene, Tetrahydrofuran-2,5-diyl (Oxolan), Tetrahydrothiophen-2,5-diyl, 2,5-Dihydrofuran-2,5-diyl oder 2,5-Dihydrothiophen-2,5-diyl bedeuten,

wobei die jeweilige Brücke unsubstituiert ist oder

durch einen oder mehrere Halogenatome und zusätzlich oder alternativ dazu einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Reste aus der Gruppe von

Wasserstoff, verschiedene Reste der Formel R¹, Reste der Formel R²R³C= und Reste der Formel L* substituiert ist, wobei R¹, R², R³ und L* wie oben oder weiter unten definiert sind, oder

zusätzlich oder alternativ dazu über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom aus der Gruppe N, O und S mit L cyclisch verbunden ist und R¹ bis R¹⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, (C₁-C₄)Alkyl,

(C₂-C₄)Alkenyl, (C₂-C₄)Alkyl, (C₃-C₆)Cycloalkyl, (C₃-C₆)Cycloalkenyl, Phenyl oder Heterocycl, wobei jeder der letztgenannten Reste unsubstituiert oder

durch einen oder mehrere Reste aus der Gruppe Amino, Hydroxy, Mercapto, Cyano, Halogen, Azido, Nitro, SF₆, Aminosulfonyl, (C₁-C₄)Alkanoyl,

(C₁-C₄)Alkanoylamino, Benzoylamino, (C₁-C₄)Alkanoyloxy,

(C₁-C₄)Alkanoylthio, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonyl, Mono(C₁-C₄)alkylamino,

Di(C₁-C₄)alkylamino, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₃-C₆)Alkenylthio, (C₃-C₆)Alkylthio,

(C₁-C₄)Alkylsulfinyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₃-C₆)Alkenyloxy,

(C₃-C₆)Alkynyloxy, (C₃-C₆)Cycloalkoxy, (C₃-C₆)Cycloalkyl, Phenyl,

substituiertes Phenyl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl und im Falle

cyclischer Reste auch (C₁-C₄)Alkyl, (C₂-C₄)Alkenyl, (C₃-C₆)Alkanoyl,

(C₁-C₄)Haloalkyl, (C₂-C₄)Haloalkenyl, (C₃-C₆)Haloalkyl, (C₃-C₆)Hydroxyalkyl

und (C₁-C₄)Alkoxy/(C₁-C₄)alkyl substituiert ist,

wobei Heterocycl ein heterocyclischer gesättigter oder ungesättigter Ring

mit 3 bis 6 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Ring mit 5 oder 6

Ringatomen und jeweils 1 bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist

und

wobei Heteroaryl ein heteroaromatischer Ring mit 5 bis 6 Ringatomen und 1

bis 3 Heteroatomen aus der Gruppe N, O und S ist und wobei die Substituenten für substituiertes Phenyl oder substituiertes Heteroaryl ein oder mehrere aus der Gruppe Halogen, Nitro, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Hydroxyalkyl und (C₁-C₄)Alkoxy(C₁-C₄)alkyl sind, bedeuten.

5

6 Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

- 0 L Hydroxy, Carboxy, [(C₁-C₄)Alkoxy]-carbonyl, CONH₂, [(C₁-C₄)Alkylamino]-carbonyl, [(C₁-C₄)Alkylsulfonylamino]carbonyl, [(C₁-C₄)Haloalkylsulfonylamino]carbonyl, [Cyanol(C₁-C₄)alkylsulfonylamino]carbonyl, (C₁-C₄)Alkylsulfonylamino, (C₁-C₄)Haloalkylsulfonylamino, Cyano-(C₁-C₄)alkylsulfonylamino, (C₁-C₂)Alkanoyloxy, Benzoyloxy, [(C₁-C₄)Alkoxy]-carbonyloxy, [(C₁-C₄)Alkylamino]carbonyloxy, (C₁-C₄)Alkoxy, (C₁-C₄)Alkylthio, (C₁-C₄)Hydroxyalkoxy, SO₂NHC(=O)NH₂, (C₁-C₃)Alkanoylaminosulfonyl, [(C₁-C₄)Haloalkyl]carbonylaminosulfonyl, [(C₁-C₄)Alkoxy]carbonylaminosulfonyl, [(C₁-C₃)Haloalkoxy]carbonylaminosulfonyl, SO₂NH₂, Di[(C₁-C₂)alkyl]aminosulfonyl, P(=O)(OH)₂, P(=S)(OH)₂, P(=O)(OR)₂ oder P(=O)(OH)(OR') wobei in den letztgenannten beiden Formeln R' jeweils unabhängig von anderen Resten R' (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄)Haloalkyl (C₁-C₄)Hydroxyalkyl, (C₁-C₄)Alkanoyl(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)Alkanoyloxy(C₁-C₄)alkyl oder Phenyl ist,

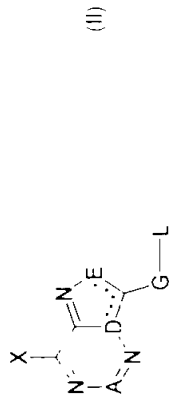
15 bedeutet

- 7 Verbindungen der Formel (I), deren Tautomeren, deren Salzen und deren Wasseradditionsprodukten, wie sie nach einem der Ansprüche 1 bis 6 definiert sind, ausgenommen die Verbindung der Formel (I), worin A = CH, D = C, E = NH und G-L = β-D-Ribofuranosyl bedeuten.

20

8 Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder deren Salze gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel (II),

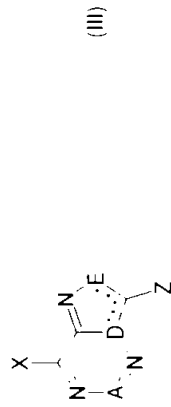


5

worin X eine Abgangsgruppe darstellt, zur Verbindung der Formel (I) reduziert oder

b) eine Verbindung der Formel (III),

10



worin X eine Abgangsgruppe darstellt und Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, zur Verbindung der Formel (III'),



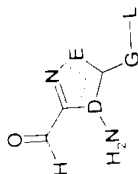
15

worin Z wie in Formel (III) definiert ist, reduziert und anschließend die Verbindung (III) an der Gruppe Z modifiziert, so daß die Verbindung (I) erhalten wird,

20

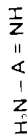
c) eine Verbindung der Formel (III'), worin Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, an der Gruppe Z modifiziert, so daß die Verbindung (I) erhalten wird, oder

- d) im Falle, daß A eine Gruppe der Formel C-R ist, eine Verbindung der Formel (III''),



(III'')

mit einer Verbindung der Formel (III'''),

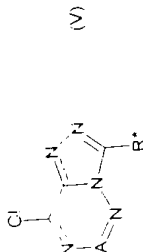


(III''')

worin A eine Gruppe C-R darstellt, zur Verbindung der Formel (I) cyclisiert,

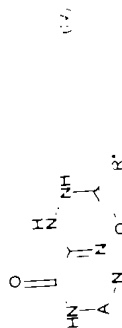
- 10 wobei in den Formeln (II), (III), (III') und (III'') die Symbole A, D, E, G, L und R, wenn nicht speziell anders definiert, wie in Formel (I) definiert sind.

- 9 Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (V).



(V)

- 15 worin $\text{R}^* = \text{Z}$ oder G-L darstellt und A, G und L wie in Formel (I) gemäß Anspruch 1 definiert ist und Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (IV)

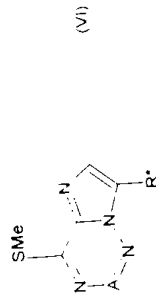


(IV)

worin A und R^* wie in Formel (V) definiert sind, mit einem Chlorierungsmittel umgesetzt und zur Verbindung der Formel (III-1) cyclisiert.

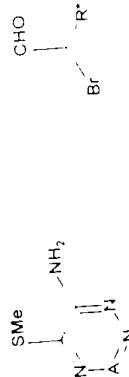
- 5 10 Verbindungen der Formel (V) gemäß Anspruch 9

- 11 Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (VI).



(VI)

- 10 worin $\text{R}^* = \text{Z}$ oder G-L darstellt und A, G und L wie in Formel (I) gemäß Anspruch 1 definiert ist und Z eine Vorstufe zum Rest G-L bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel (VII) mit einer Verbindung der Formel (VIII),



(VII)

wobei in den Formeln (VII) und (VIII) A und R^* wie in Formel (VI) definiert sind,

kondensiert und cyclisiert

- 12 Verbindungen der Formel (VI) gemäß Anspruch 11

- 20 13. Herbizides oder pflanzenwachstumsregulierendes Mittel, dadurch gekennzeichnet, daß es eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I), deren

Salze, deren Tautomere oder deren Wasseradditionsprodukte nach einem der Ansprüche 1 bis 7 und im Pflanzenschutz übliche Formulierungshilfsmittel enthält.

- 14 Verfahren zur Bekämpfung von Schadpflanzen oder zur Wachstumsregulierung von Pflanzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge von einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I), deren Salzen, deren Tautomeren oder deren Wasseradditionsprodukten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 auf die Pflanzen, Pflanzenteile, Pflanzensamen oder die Anbaufläche appliziert.

10

- 15 Verwendung von Verbindungen der Formel (I), deren Salzen, deren Tautomeren oder deren Wasseradditionsprodukten nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als Herbizide und Pflanzenwachstumsregulatoren.

- 16 Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel (I) deren Salze, deren Tautomere oder deren Wasseradditionsprodukte zur Bekämpfung von Schadpflanzen oder zur Wachstumsregulierung in Kulturen von Nutzpflanzen eingesetzt werden.

- 17 Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Kulturpflanzen transgene Kulturpflanzen sind.

- 18 Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel (I), deren Salze, deren Tautomere oder deren Wasseradditionsprodukte gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7.

- 19 Arzneimittel gemäß Anspruch 18 zur Behandlung von Krankheiten, welche durch Inhibierung des Enzyms AMPDA oder ADA behandelt werden können.

- 20 Arzneimittel gemäß Anspruch 19 zur Behandlung von Krankheiten des Formenkreises der Durchblutungsstörungen oder der Sauerstoffmangelversorgung.

Zusammenfassung

AGR 99/M 208

Bicyclische Heterocyklen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Herbizide und pharmazeutische Mittel

5

Verbindungen der Formel (I), deren Tautomere, deren Salze und deren Wasseradditionsprodukte,



wobei die Reste und Symbole A, D, E, G und L wie in Anspruch 1 definiert sind und beispielsweise A = N, CR⁰, D = C oder N,

10

E = a) ein N-Atom oder C-R⁰, wenn jeweils D = N, oder

b) N-R⁰, -O-, -S-, -SO- oder -SO₂-, wenn jeweils D = C

die Punktreihe (•••••) von D über ein Ring-C-Atom bis E eine Doppelbindung zwischen Ring-C-Atom und E, wenn D = N (Fall a), oder eine Doppelbindung zwischen Ring-C-Atom und D, wenn D = C (Fall b), bedeutet.

15

R, R⁰ = H oder ein aliphatischer oder aromatischer Rest (siehe Anspruch 1),

G eine divalente KW-Brücke mit 1-24 C-Atomen in der Kette bedeutet, in der Kettenglieder durch O, S, NH oder (C₁-C₄)Alkyl-N oder, im ungesättigten Fall, durch ein N-Atom ausgetauscht sein können, wobei die Brücke ggf. substituiert ist.

20

L, L* unabhängig voneinander jeweils OR⁴, SR⁴, CN, Tetrazolo,

C(OR⁵)(OR⁶), Z¹, -O-Z², -S-Z² oder -NH-Z², wobei L über eine zweite direkte Bindung oder über ein Heteroatom N, O oder S mit G cyclisch verbunden sein kann, Z¹, Z² jeweils den Rest einer Sauerstoffsäure Z¹-OH bzw. Z²-OH.

R¹ bis R⁷ = H oder organischer Rest (s. Anspruch 1) bedeuten.

25 sind direkte oder indirekte Hemmer des Enzyms Adenosinmonophosphatdeaminase (AMPDA) oder Adenosindeaminase (ADA) und eignen sich als Herbizide oder

Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten, welche durch Inhibierung des Enzyms AMPDA oder ADA behandelt werden können. Zur Herstellung vgl. Ansprüche 8-12